

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 257

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

**Contribution à l'Etude des
Polyarthrites Rhumatoïdes à
Activité Hypocomplémentémique.**

par

M. Gérard BRARD

Né le 21 Avril 1948 à CASABLANCA - MAROC -

Présentée et Soutenue Publiquement le -- **9 DEC. 1975**

Président: Monsieur le Professeur MOREL, C.

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° _____

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

**Contribution à l'Etude des
Polyarthrites Rhumatoïdes à
Activité Hypocomplémentémique.**

par

M. Gérard BRARD

Né le 21 Avril 1948 à CASABLANCA - MAROC -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: Monsieur le Professeur MOREL, C.

S.P.E.P.S.C.





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
MM. LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0032

A FRANCOISE, mon épouse,

A MES ENFANTS, JEROME et SYLVAIN.

A MES PARENTS,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MON FRERE CLAUDE et SON EPOUSE NADINE.

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. MOREL, mon Maître,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette Thèse.

qu'il trouve ici le témoignage de
ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ LOYAU,

qui m'a inspiré le sujet de ce travail
et m'a soutenu et aidé dans son
accomplissement.

qu'il soit assuré de mon attachement
respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BEUVE-MERY,

qui a bien voulu s'intéresser à
ce travail.

qu'il soit remercié pour son ensei-
gnement au cours de mes études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANIECE,

qui m'a aidé dans la réalisation
de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLEY,

qui m'a appris le sens et l'intérêt
de la clinique en médecine praticienne.

A TOUS MES MAITRES,

en particulier :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LHIRONDEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GHIHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR PHELINE

qu'ils trouvent ici le témoignage
de ma gratitude et de mon respect.

PLAN

- oOo -

	<u>Pages</u>
<u>CHAPITRE I - LE COMPLEMENT</u>	1
1) Description de l'enchaînement de l'activité complémentaire au cours de l'immunohémolyse	3
2) Les autres mécanismes d'activation du complément.	8
3) Les activités du complément en dehors de l'activité cytolique.	12
4) Situations et nature des producteurs des composants du complément.	15
5) Les anomalies congénitales du système complémentaire.	16
6) Les méthodes de dosage du complément et l'exploration du système complémentaire (théorie).	16
7) Le rôle physiologique du complément.	19
 <u>CHAPITRE II - PRESENTATION DE 8 CAS DE PAR HYPOCOMPLEMENTEMIQUES DU SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE CAEN</u>	 23
A - Matériel et méthodes.	23
B - Observations	25
C - Résumé des observations	30
D - Conclusion	32

	<u>Pages</u>
<u>CHAPITRE III</u> - PRESENTATION DES OBSERVATIONS	
RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE.	34
1) 8 PAR - KOURILSKY-PELTIER-de SEZ	34
2) 11 PAR - FRANCO et SCHUR	36
3) WEBB et ROBINSON	39
4) 16 PAR - GENE-HUNDER-FREDERIC-Mac DUFFIE	39
<u>CHAPITRE IV</u> - ESSAI DE SYNTHESE	42
1) Fréquence	43
2) Age	43
3) Signes cliniques	43
4) Signes biologiques	44
5) Evolution	45
<u>CHAPITRE V</u> - PATHOGENIE	46
<u>CONCLUSION</u>	50
INDEX des ABREVIATIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	52

- CHAPITRE I -

LE COMPLEMENT

- oOo -

En 1889, BUCHNER démontre que, "in vitro", le sérum frais est capable de lyser les bactéries dans certaines conditions. Il conclut que l'activité bactériolytique du sérum frais est due à des protéïnes sériques ayant des activités enzymatiques et leur donne le nom d' "ALEXINES".

Plus tard, PFEIFFER et BORDET montrent que cette bactériolyse nécessite la présence dans le sérum :

- de composants thermostables produits par les phénomènes d'immunisation, réagissant de façon spécifique avec les bactéries (c'était les anticorps).
- de composants thermolabiles (détruits à 55° pendant 30 minutes) présents à l'état naturel dans le sérum et donc non spécifiques. (L'ensemble formant le complément).

BORDET découvre, ensuite, que la présence de complément entraîne la lyse des hématies dans la mesure où celles-ci ont été sensibilisées par des anticorps spécifiques = réaction d'immunchémolyse. C'est à partir de ces travaux que FERRATA et BRAND établissent que le complément est un système comprenant plusieurs facteurs agissant par étape et dans un ordre défini. Les travaux se sont multipliés ensuite

pour tenter d'analyser les réactions, les modes d'activation, la cinétique et les rôles physiologiques du système complémentaire.

- o -

Avant d'en commencer l'étude, il paraît nécessaire de faire un rappel de la nomenclature du système complémentaire publiée en 1968 par l'O.M.S., avec un bref historique.

Le complément est désigné par la lettre C, et chacun des composants est numéroté.

C₁ et C₂ ont été découverts les premiers, puis peu après C₃ (un an après C₄, dont l'activité s'intercale entre C₁ et C₂, donnant l'enchaînement C₁-C₄-C₂-C₃).

Trente ans plus tard, en 1950, on découvre que C₃ est, en fait, composé de 6 éléments que l'on numérote : C₃ (le premier), C₅, C₆, C₇, C₈, C₉.

On constate aussi que C₁ comporte 3 éléments que l'on nomme C_{1q}, C_{1r}, C_{1s} (complexe trimoléculaire).

Au total, il existe donc 11 éléments formant le complément dont l'ordre d'intervention dans la réaction d'immuno-hémolyse est le suivant :



On sait, cependant, que le complément intervient dans un grand nombre d'autres réactions mettant en jeu des composants variables, et, qu'il existe des modes d'activation du complément par des voies dites "alternées" court-circuitant les chaînons initiaux de la voie d'activation classique.

Les complexes intermédiaires formés d'hématies (E = érythrocyte) sensibilisés par des anticorps A sont désignés par EA. Ils peuvent être désignés par SA, sigle dans lequel S désigne un site antigénique de l'hématie sensibilisée.

Le complexe intermédiaire formé de



sera désigné par EAC_{1423} ou simplement EAC_{1-3} .

Lorsqu'un composant ou un groupe de composants est doué d'une activité enzymatique, on ajoute une barre sur le chiffre le désignant : $\overline{C_1}$ ou $\overline{C_{42}}$.

On le fait suivre d'un "i" s'il est devenu inactif.

Les fragments polypeptidiques résultant du clivage enzymatique d'un composant sont désignés par les lettres a, b ou c. Ex : Cza.

I - DESCRIPTION DE L'ENCHAINEMENT DE L'ACTIVITE COMPLEMENTAIRE AU COURS DE L'IMMUNOHEMOLYSE.

L'immunohémolyse a été choisie comme modèle expérimental pour l'étude de l'activité complémentaire. En effet, les hématies constituent un matériel facile à obtenir, facilement sensibilisées par les anticorps spécifiques car riches en antigènes de surface, libérant de l'hémoglobine quantitativement mesurable au spectrophotomètre après la lyse.

Le mécanisme de la réaction d'immunohémolyse peut être démontré en 5 phases principales (M. GEWUZ-PELTIER) :

- 1) Fixation de C_1 aux anticorps antihématies déjà fixés sur la membrane érythrocytaire, et passage à la forme active $\overline{C_1}$.
- 2) Formation de la convertase C_{42} sous l'action de C_1 .
- 3) Interaction de C_3 avec $\overline{C_{42}}$ et la formation d'un complexe C_{4-2-3} doué d'activité peptidasique (C_3 convertase).
- 4) Fixation du complexe trimoléculaire C_5, C_6, C_7 .
- 5) Ultime étape avec fixation de C_8 et C_9 , conduisant à la lyse cellulaire.

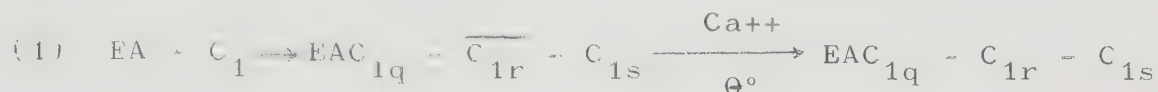
1) Première Phase :

Fixation de C_1 et passage à sa forme active.

C_1 est une englobuline de PM voisin de 10^6 . Ce complexe macromoléculaire est formé de 3 sous-unités C_{1q}, C_{1r}, C_{1s} , reliées entre elles par des ions Ca^{++} . (ce complexe peut être scindé par l'EDTA).

$\overline{C_{1q}}$ de PM 400 000 est une γ_2 globuline par laquelle C_1 s'attache aux anticorps des complexes antigène-anticorps (seules certaines IgM et IgG des groupes 1-2-3 sont capables de fixer C_1 . Les IgA, IgD et IgE ne fixent pas C_{1q} . $\overline{C_{1r}}$ active les propriétés estérasiques de C_{1s} en présence de Ca^{++} .

$\overline{C_{1s}}$ (PM 79 000) est une proestérase qui ne peut être activée que si la molécule de C_1 est entière, mais une fois activée elle le reste même s'il y a clivage de C_1 .



($\overline{C_{1r}}$ = proestérase)

($\overline{C_{1s}}$ = estérase)

Le rendement hémolytique de cette réaction de fixation-activation de C_1 est maximal = 1.

2) Formation de C_3 convertase

C_4 a été identifié à la β IE-globuline de PM 240 000.

C_1 active C_4 en le clivant en 2 fragments : C_{4a} (polypeptide de PM = 15 000) et C_{4b} (PM 140 000 hémolytiquement actif. Ce dernier va se fixer sur la surface globulaire pour 10 %, 90 % restant dans la phase liquide où ils sont rapidement inactivés.



EAC_{14} fixe C_2 (PM 130 000) en le scindant en 2 fragments $\overline{C_{2a}}$ actif (PM 84 000) et C_{2b} inactif.



Le nouveau complexe $\overline{C_{142}}$ doué de propriétés enzymatiques lui permettant de cliver C_3 en C_{3a} et C_{3b} est appelé C_3 convertase. Sa formation, produit de l'association de 2 précurseurs inactifs, représente un phénomène biochimique particulier, puisque l'activation des enzymes usuelles se fait habituellement par clivage moléculaire du précurseur.

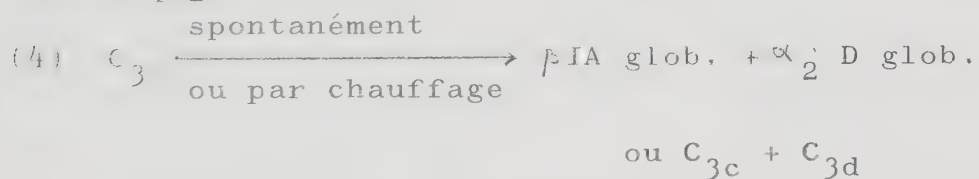
La réaction (3) est réversible et $\overline{\text{EAC}}_{14}$ peut se reformer par élimination de C_2 et être tout aussi actif. Ce mécanisme pourrait servir à limiter une consommation excessive de C_3 . POLLEY et Coll. ont démontré qu'en traitant par l'iode à concentration donnée cette réversibilité disparaît, permettant d'augmenter l'activité hémolytique, et de pouvoir, par ailleurs, disposer de complexes $\overline{\text{EAC}}_{142}$ (convertase) stable.

Enfin, les polypeptides C_4 et C_{2b} libérés au cours de ces réactions ont des propriétés proches de la bradykinine d'où leur dénomination de C-kinines.

3) Troisième Phase : l'activation de C_3 par la convertase.

Dans le sérum frais, C_3 est une β IC globuline de PM 180 000 portant 3 déterminants antigéniques A, B et D. C_3 se clive spontanément et de façon plus rapide par chauffage en β I A et α 2 D globuline portant chacun respectivement les déterminants A et D (β I A = C_{3c} et α 2 D = C_{3d}), représentant les produits principaux du clivage.

Par contre, la convertase clive C_3 en C_{3a} (PM 7 000) facteur anaphylotoxinique et chimiotactique, et en C_{3b} facteur hémolytiquement actif, porteur des déterminants A et D, qui se fixe sur la surface globulaire autour des sites C_{4-2} .



Ainsi se trouve formé le complexe $\overline{\text{EAC}}_{1423}$ capable de propriétés peptidasiques. COOPER a calculé que cette réaction était d'un rendement très faible de l'ordre de 1/1000 à 1/4000.

On sait maintenant que C_3 peut être dégradé par d'autres enzymes telles que la trypsine, la plasmine, la thrombine, mais celles-ci clivent des liaisons différentes de la convertase. Ceci pourrait expliquer l'apparition de C_{3c} et C_{3d} par vieillissement ou par chauffage.

4) Quatrième Phase : fixation de C_5 , C_6 , C_7 .

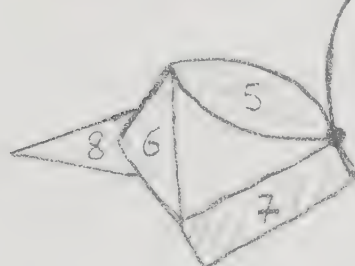
Ces facteurs existent dans le sérum frais sous forme de complexes trimoléculaires facilement dissociables.

C_5 est une β_1F globuline, qui se scinde en C_{5a} facteur anaphylotoxinique et chimiotactique et C_{5b} facteur hémolytiquement actif.

C_6 et C_7 sont des globulines encore mal connues.

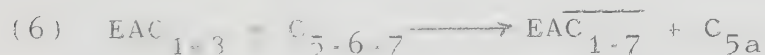
Le nombre de $\overline{C_5}$ présents est beaucoup plus grand que le nombre de complexes $\overline{EAC_{1-5}}$ formés : le rendement étant de 1/40 à 1/50. Les molécules de C_5 non fixées deviennent rapidement inactives dans la phase liquide (C_{5i}).

Les molécules de C_5 fixées sont actives peu de temps, et restent fixées sous forme inactive pendant un certain temps avant d'être relâchées par le complexe. C'est pourquoi C_5 , comme C_2 , est considéré comme un facteur limitant de l'activité complémentaire.



ERTHRO Une fois C_5 fixé sur la surface
CYTE de l'hématie C_6 et C_7 se fixent
de part et d'autre pour former un
triangle.

On sait maintenant que ces 3 composants peuvent se fixer et être hémolytiquement actifs à la surface d'hématies non sensibilisées donc dépourvues de C_1-C_3 dans la mesure où C_{4-2} et C_3 sont présents dans la phase liquide. Ce mécanisme particulier pourrait être à l'origine de l'hémoglobinurie paroxystique.



L'ensemble $\overline{EAC_{1-7}}$ est un complexe thermostable. Il crée des modifications moléculaires à la surface de la membrane globulaire facilitant l'action finale des facteurs C_8 et C_9 .

5) Phase terminale : action successive de C_8 et C_9 .

C_8 est une γ_1 globuline de PM 150 000.

C_9 est une α_2 globuline de PM 79 000.

Dans un premier temps, C_8 se fixe sur le complexe C_{5-6-7} à la face supérieure du trièdre, en son centre, et non

directement sur la surface cellulaire. L'activation de C_8 est lente : 6 H à 30° et plus de 24 H à 0°. Le rendement de cette réaction lente est élevé (1/20). Cette fixation altère la membrane érythrocytaire, déclenchant une hémolyse lente en l'absence de C_9 . Dans un second temps, C_9 vient se fixer de part et d'autre de C_8 ou 2 groupes de 3 molécules, déclenchant une hémolyse rapide. Le mode d'action de C_8 et C_9 n'est pas encore connu, vraisemblablement il s'agit d'une inhibition des chaînes enzymatiques de la membrane globulaire (MULLER-EBERHARD) faisant intervenir le Fe^{++} comme l'ont montré FRANK et All., HADDING et All. en faisant agir des chélateurs (EDTA et Phénantroline) dans la phase terminale de l'immunohémolyse, le rendement de la réaction fixant C_9 est maximum voisin de 1.

6) Les Inhibiteurs

L'activation du complément est contrôlée par 2 moyens de régulation :

- le temps, puisque les complexes activés perdent leurs propriétés enzymatiques en quelques minutes.
- une série d'inhibiteurs agissant aux différentes phases de la réaction = en particulier sur C_{1s} , C_3 et C_6 .

A) L'inhibiteur de C_{1s} -estérase

est une α_2 glob. de PM 90 000, thermostable, s'opposant à l'action estérasique de C_1 en se fixant sur C_{1s} . Son rôle est primordial pour limiter le premier temps de l'activation du C. Il existe dans le sérum normal (20-30 mg/l) et pourrait à cette concentration neutraliser les 2/3 de C_{1s} .

On sait qu'il possède une action antiplasmine et anti-kallicréine. Son déficit congénital est responsable de l'oedème de Quincke héréditaire.

B) L'inhibiteur du C_3

est une globuline thermostable de PM 100 000.

Il agit en détachant C_{3b} de la surface globulaire, le

rendant inactif, en même temps il libère sur C_{3b} un site antigénique réagissant avec la conglutinine (protéine thermostable présente dans le sérum des bovidés, absente chez l'homme). De ce fait, on l'appelle également le "conglutininogen-activating factor". On en rapproche l'"immunoconglutinine" véritable auto-anticorps dirigé contre un déterminant antigénique de C_3 révélé par l'activation de C_3 par un complexe antigène-anticorps. On a réussi à déceler un taux élevé d'immunoconglutinine au cours de certaines affections immunitaires telle la polyarthrite rhumatoïde ou la glomérulonéphrite aiguë.

C) L'inhibiteur de C_6

agit sur C_6 activé et fixé à la membrane cellulaire. Les réactions d'inhibitions étant plus lentes que celles des composants suivants ne gênent pas le déroulement normal de l'activation complémentaire. Enfin, le sérum normal contient un inhibiteur de la C_3 anaphylotoxine (C_{3a}) et C_5 anaphylotoxine (C_{5b}). C'est une globuline agissant par carboxypeptidase et capable d'agir également sur la lysylbradikinine.

II - LES AUTRES MECANISMES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT

A - Les Voies Alternées du Complément

- a) Nous avons vu comment la voie classique mettait en jeu tous les composants de C_1 à C_9 . Il est maintenant démontré que l'activation du C peut se mettre en route à partir de C_3 , $C_1 - C_4 - C_2$ étant "court-circuités". En 1954, PILLEMER et Coll. avaient postulé l'existence d'une voie alternée du complément mettant en jeu une protéine sérique, la properdine qui activée par le zymosan (polysaccharide extrait de la paroi des levures) deviendrait capable d'activer C_3 en présence de magnésium. En 1968, GEWURTZ et Coll. démontrent que l'activation complémentaire est possible à partir de C_3 avec le LPS

(polysaccharide endotoxinique extrait des Gram+).

SANBERY et Coll. font des observations identiques avec des anticorps de cobayes (γ_1).

Comme dans la voie classique d'immunohémolyse on retrouve des composants qui s'activent de façon séquentielle, mais dans la voie alternée c'est le magnésium qui joue le rôle de cation essentiel et non plus le Ca^{++} .

Les composants de la voie alternée sont, dans l'ordre d'action la properdine, la C_3PA (C_3 pro-activateur), qui, sous l'action de la C_3PA convertase donne le C_3A . La C_3PA est une β globuline de PM 80 000, présente dans le sérum frais à une concentration de 10 à 200 $\mu\text{g/ml}$. La C_3PA convertase, en présence de magnésium clive C_3PA en C_3A (γ glob. de PM 60 000), et un polypeptide.

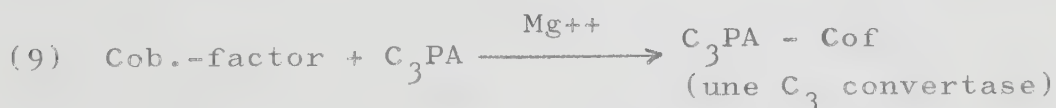


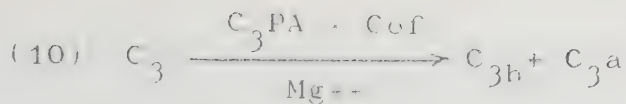
Le C_3A agit comme la C_3 convertase sur C_3 qu'il scinde en 2 fragments.



Mais C_3A est différent de C_3 convertase ($\overline{\text{C}_{142}}$) : l'activation directe de C_3 peut se faire avec du sérum de cobaye congénitalement déficient en C_4 et chez l'homme congénitalement déficient en C_2 . De plus, C_3A n'est pas inhibé par le sérum anti C_2 .

b) MULLER-EBERHARDT a isolé une protéine du venin de cobra appelée le "cobra-factor" qui s'unissant au C_3PA forme un complexe équimoléculaire doué des propriétés d'une C_3 convertase. Celle-ci est capable, en présence de $\text{C}_5\text{-C}_9$, de déclencher l'activation complémentaire jusqu'à la lyse d'hématies non sensibilisées, et le phénomène d'immuno-adhérence.





- c) C_{3b} est une englobuline considérée comme l'activateur naturel et spécifique de C₃PA. Il agirait, soit sur le le proenzyme, soit sur la C₃PA convertase. Ainsi, le produit résultant de l'activation se trouve être l'activateur du système qui devient ainsi un système auto-entretenu. Le régulateur de ce système est l'inhibiteur de C_{3b} qui détruit C_{3b} en le dégradant en C_{3c} et C_{3d}. En son absence il y a autoactivation de la voie alterne et disparition du C₃PA. Son déficit congénital entraîne une baisse de C₃ et une sensibilité marquée aux infections (ALPER et Coll.).
- d) Au cours de GN à évolution chronique caractérisée par un C₃ bas, il existe dans le sérum un C₃ nephretic factor agissant sur la C₃PA pour former C₃A.
- e) Les facteurs capables d'activer C₃ par l'intermédiaire du C₃PA sont nombreux. C'est le cas pour des polysaccharides : zymosan, imuline sous forme de suspension, des lipopolysaccharides, des immuns complexes, des IgG agrégées humaines ou animales. L'activation de C₃ peut se produire soit sous l'action de mécanismes immunitaires, soit par des processus non immunologiques.

B - Activation du Complément en Phase Liquide

et au contact de cellules non sensibilisées.

Les réactions décrites par le système hémolytique peuvent s'appliquer à toutes les cellules nucléées, et aux bactéries. Cependant, des réactions d'activation complémentaires peuvent se produire à partir de complexes antigène-anticorps dont l'antigène particulaire ou soluble ne présente pas de site pour les composants du complément. C'est le cas de l'activation en phase liquide et de l'activation au voisinage de cellules non sensibilisées.

a) Activation en phase liquide.

Des complexes antigène-anticorps circulants solubles peuvent fixer C_{1q} dans certaines conditions : excès d'anticorps, équivalence d'antigènes. C_1 ainsi activé déclenche l'activation complémentaire à condition que les composants soient simultanément présents dans le milieu. Il a été prouvé que les réactions antigène-anticorps du type sérum-albumine + anti-sérum de lapin se déroulant en présence de complément entraînent une consommation de tous les composants du complément. La fixation des composants activés sur une surface membranaire n'est donc pas indispensable à la réaction d'activation du complément. On sait, enfin, que certaines fractions du C peuvent être activées en dehors de tout processus immunitaire. C_{1q} , C_4 et C_5 peuvent être scindés par des agents protéolytiques tels : la Kallikréine, la trypsine, le facteur XII de coagulation, la thrombine, la plasmine, des protéinases d'origine tissulaire ou bactérienne, et surtout des enzymes lysosomiales des polynucléaires (action sur C_5). Dans ces cas, il y a rarement activation de tout le système complémentaire en aval, mais libération néanmoins de facteurs anaphylatoxiques et chimiotactiques.

b) Activation au voisinage de cellules non sensibilisées.

MULLER-EBERHARDT et Coll. ont démontré "in vitro" la lyse des hématies de mouton non sensibilisées incubées en présence du complément. Ils ont prouvé également la fixation sur des globules rouges non sensibilisés de C_5 , C_6 et C_7 activés. Ce dernier mécanisme serait responsable de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique. Il est vraisemblable qu'au cours de certains phénomènes immuno-pathologiques des complexes antigène-anticorps déposés "in situ" déclenchent l'activation du complément et que des cellules non sensibilisées, à proximité immédiate, servent d'accepteur pour C_4 ou C_{5-6-7} activés, l'activation complémentaire se poursuivant ensuite jusqu'à la cytolyse.

III - LES AUTRES ACTIVITES DU COMPLEMENT EN DEHORS DE L'ACTIVITE CYTOLYTIQUE.

Le déroulement de la réaction complémentaire s'accompagne de la libération de produits de clivage des composants dont certains sont à l'origine d'activités biologiques diverses.

A - L'Augmentation de la Perméabilité Vasculaire.

Le clivage enzymatique de C_2 par C_{1s} donne un polypeptide de PM = 5 000 (KLEMPERER et Coll.), qui, injecté localement, entraîne une intense augmentation de la perméabilité capillaire sur laquelle les antihistaminiques restent sans effet. Ce polypeptide est détruit par la trypsine contrairement aux kinines dont on l'avait rapproché.

B - Les Anaphylatoxines.

Elles sont au nombre de 2. L'une est le fragment C_{3a} de PM 7 000 résultant du clivage de C_3 par la convertase (le clivage peut être également réalisé avec de la trypsine, de la plasmine ou le C_3PA).

L'autre est le fragment C_{5a} de PM $\neq$ 12 000 résultant du clivage de C_5 par le complexe C_{423} (ainsi que par la trypsine). Ces anaphylatoxines ont les mêmes propriétés biologiques que l'histamine, mais, contrairement à cette dernière, elles donnent le phénomène de tachyphylaxie avec les fibres musculaires lisses de l'iléon de cobaye (réponses décroissantes à des doses répétées d'anaphylatoxines). Le sérum normal contient une α globuline capable d'inactiver les anaphylatoxines par hydrolyse enzymatique.

C - Conglutinine et Immunoconglutinine.

Les cellules activées au stade EAC_{1423} , dont C_{3a} réagit avec le cong lutinogen activating-factor, sont agglutinées par la cong lutinine en présence d'ions Ca^{++} (voir I, 3.6). L'immunoconglutinine est un anticorps produit par l'organisme contre un déterminant antigénique de C_3 révélé quand celui-ci est lié à des complexes antigène-anticorps fixant le complément.

D - L'Immunoadhérence (IA)

L'IA est une capacité particulière aux complexes antigènes-anticorps-complément d'adhérer aux hématies de primates et aux plaquettes des non primates (R. NELSON).

Elle peut être décelée, soit au microscope par l'adhérence d'antigènes visibles à la surface d'hématies, soit par agglutination des hématies : c'est la réaction d'immunoadhérence-hémagglutination (IAH). Elle nécessite la présence de C_3 activé sur les complexes antigènes-anticorps mais pas celles des autres composants du complément. Cette réaction pourrait favoriser l'immobilisation de cellules au lieu de déposition de tels complexes.

Ainsi les monocytes de l'homme présentent des récepteurs pour C_3 . Les travaux sont en cours pour affirmer que les lymphocytes humains, les macrophages et les polynucléaires puissent être porteurs de récepteurs de C_3 , qui favoriseraient leur fixation dans certaines zones des organes lymphoïdes, et certains tissus ayant stocké des complexes immuns.

E - L'Immunophagocytose.

GIGLI et Coll. ont montré que la phagocytose d'hématies sensibilisées nécessitait la présence de complément "in vitro".

Il se pourrait que l'IA ne soit qu'une étape préliminaire et indispensable à la réaction d'immunophagocytose.

F - Le Chimiotactisme.

Trois facteurs produits au cours de l'activation complémentaire sont doués de propriétés chimiotactiques :

$$C_{3a} - C_{5a} - \text{le complexe } C_{567}.$$

Ces différents facteurs chimiotactiques agiraient sur les leucocytes en activant une proestérase située sur la paroi de la cellule.

G - La Libération d'Histamine.

L'histamine est libérée à partir des mastocytes, des plaquettes et des basophiles. Les mécanismes aboutissant à cette libération d'histamine sont multiples. Deux d'entre eux font intervenir le complément.

- dans le premier cas c'est l'adhérence de particules porteuses de C_3 à la surface de plaquettes intègres.
- dans le second cas, c'est la réaction des plaquettes avec des complexes solubles antigène-anticorps- C_{1-6} (voir CI-9).

H - La Coagulation.

Des relations étroites existent entre le système complémentaire et les facteurs de la coagulation.

On sait que C_6 est indispensable au déroulement normal de la coagulation et que l'activation du complément par le complexe antigène-anticorps peut déclencher la coagulation. Le mécanisme exact du déclenchement de la coagulation par l'activation complémentaire n'est pas connu. Il est vraisemblable qu'il se produise par la mise en jeu de la voie alternée comme l'indique le rôle déclenchant de l'inuline et du LPS avec une activation du complément au moins jusqu'à C_6 (puisque'il ne se produit pas de coagulation chez des lapins déficients en C_6).

Par ailleurs :

- TAYLOR et Coll. ont montré que C_3 et C_4 contribuent dans certains cas à la lyse du caillot.
- La plasmine et la thrombine sont capables de cliver C_3 en C_{3a} et C_{3b} , et C_{3b} en C_{3c} et C_{3d} .
- La plasmine peut activer C_{1s} .
- Le facteur de HAGEMAN est capable d'activer la C_1 -estérase en activant soit la kallicréine, soit la plasmine qui agiraient à tour de rôle.
- L'inhibiteur de la C_1 -estérase (C_1 INH) inhibe C_{1s} , mais également la kallicréine, la plasmine et le facteur de HAGEMAN.

Les relations complément-coagulation sont donc multiples.

IV - SITUATIONS ET NATURE DES PRODUCTEURS DES COMPOSANTS DU COMPLÉMENT.

Deux techniques ont été utilisées pour localiser la production des composants du complément dans l'organisme.

La première a été développée par THORBECKE et Coll., la seconde par BORSOS et Coll. d'après une adaptation de la technique d'immuno-hémolyse en plaque de JERNE et Coll..

1) La Technique de THORBECKE et Coll. comprend 2 temps :

Il faut d'abord cultiver un fragment d'organe en présence d'acides aminés marqués précurseurs des protéines recherchées, puis pratiquer une immuno-électrophorèse du milieu de culture en présence d'immuns sérums polyvalents ou spécifiques pour le produit recherché. Le tracé obtenu est coloré pour déterminer quels sont les arcs de précipitation radio-marqués et à quel composant du complément ils correspondent.

2) La Technique de BORSOS

consiste à cultiver dans un gel d'agarose des cellules isolées d'un tissu ou d'un organe étudié en présence de cellules fixant habituellement le complément : si les cellules isolées fabriquent un composant du complément, l'addition (en excès) à la culture des autres composants du complément entraînera la lyse des cellules fixant le complément (hémodialyse avec des hématies).

3) Résultats :

Le résumé des résultats obtenus montre que trois types principaux de cellules assurent la production des composants du complément :

- a) Les cellules du SRE - (foie, rate, ganglions, moëlle osseuse, thymus, poumons).
- b) Certaines cellules épithéliales de l'iléon, du colon, de la thyroïde, du rein et du foie pour C_1 , C_4 , C_2 et C_3 .

c) Les fibroblastes pour C₄ et C₃.

La synthèse des composants du complément obéit aux mécanismes généraux de la synthèse protéique. Des macrophages circulants (péritonéaux entre autres) sont capables de synthétiser des composants du complément et ils pourraient avoir un rôle important pour l'apport "in situ" d'un ou de plusieurs de ces composants dans les foyers d'inflammation.

V - LES ANOMALIES CONGENITALES DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE

Les anomalies congénitales du système complémentaire chez l'homme et chez l'animal sont nombreuses. Leur étude fait apparaître qu'il existe une bonne tolérance des déficits des premiers composants du complément (C₁ - C₄ - C₂), ceci pouvant s'expliquer par la suppléance de la voie alternée d'activation.

Chez l'homme, des hypocomplémentémies, en dehors de déficit par carence de synthèse pure et simple, ont pu être expliquées par la production de composants inactifs, par un polymorphisme génétique entraînant des déficits partiels, d'autres hypocomplémentémies accompagnent les agamma-globulinémies congénitales type Burton et l'alymphoplasie thy-mique avec hypogammaglobulinémie (LEDDY J.P. and Coll.) (POLLEY MG and Coll.).

VI - LES METHODES DE DOSAGE DU COMPLEMENT ET L'EXPLORATION DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE (Théorie)

Trois méthodes de dosage du complément sont couramment employées : l'immunodiffusion, l'immunohémolyse et le titrage automatique dérivé de l'immuno-hémolyse.

1) L'Immunodiffusion.

Principe : une solution tampon (Ph = 7,5) est gélosée

à 2 % ; l'ensemble est chauffé à plus de 100° C, et refroidi à 40° C. Un antisérum monospécifique à une concentration déterminée, variable suivant le constituant complémentaire à doser est ajouté. Ce mélange est coulé en plaque de 4 mm d'épaisseur avant d'y adjoindre de l'azide de Na. Après le refroidissement, on creuse des trous de diamètre identique, équidistants entre eux dans ce tampon gélosé.

Le dosage consistera à mettre dans 4 trous des quantités variables d'un échantillon connu. Dans les autres trous, 5 microlitres d'une dilution de sérum à doser. Le tout est porté à l'étuve à 30° C pendant 48 heures. Le liquide à titrer va réagir avec l'immun-sérum préalablement incorporé et va diffuser. La quantité du constituant complémentaire à doser est proportionnelle au diamètre du cercle de précipité entourant chaque puits. La mesure de cette quantité est réalisée en comparant pour des dilutions identiques, les diamètres des anneaux de précipitation du sérum à tester à ceux du sérum de référence. La concentration du complément dans le sérum est calculée suivant l'équation :

$$C_x = C_r \left(\frac{D_r}{D_x} \right)$$

C_x = concentration du complément dans le sérum à tester.

C_r = concentration du complément dans le sérum de référence.

D_x = dilution du sérum à tester.

D_r = dilution du sérum de référence.

2) L'Immunohémolyse.

Cette méthode est basée sur la mesure d'activité hémolytique.

Principe : issu de la théorie de Mayer ou "théorie de la cible unique" de l'immunohémolyse qui pose comme principe que : la fixation, à la surface d'un globule rouge, de l'anticorps sur un site anti-génique ayant réagi avec l'anticorps spécifique et tous les composants du complément est une condition nécessaire et suffisante pour lyser le globule rouge. On considère avec RAPP et BORSOS que les molécules des anticorps spécifiques sont répartis au hasard

à la surface du globule rouge et qu'elles réagissent également au hasard avec le composant du complément qui intervient le premier dans la séquence immunologique de l'immunohémolyse. De la même façon, enfin, chacune des étapes du processus faisant appel à un composant du complément est sensée intervenir selon les lois du hasard.

Ainsi, la relation entre le nombre moyen de sites pourvus et le degré d'hémolyse (1 site = 100 % d'hémolyse - théorie de MAYER) est dérivée de la Loi de distribution de POISSON, et peut être exprimée algébriquement par : $Y = 1 - e^{-x}$, où Y calculé égal à 0,632 si $x = 1$.

Cette équation permet donc de convertir les mesures du degré d'hémolyse (Y) en fonction du nombre de molécules, l'agent lytique (x) nécessaire pour produire le degré d'hémolyse mesuré.

3) Le Titrage Automatique.

Grâce à la possibilité de préparer les divers composants du complément et les cellules intermédiaires (EAC₁, EAC₁₋₇), on peut titrer un composant en employant un excès de tous les composants à l'exception du composant à titrer, qui joue lui-même le rôle de facteur limitant. La fabrication commerciale met à la disposition des Laboratoires des produits standardisés et titrés. L'automatisation des titrages pose peu de difficultés.

Discussion.

- a) L'immunodiffusion radiale réalise, en pratique courante, le dosage du complément. Actuellement, seuls C_{1q}, C₄ et C₃ dont les concentrations sériques sont les plus élevées peuvent être facilement dosés. Son inconvénient majeur est qu'elle ne permet pas de différencier les molécules hémolytiquement efficaces (actives) de celles qui ne le sont pas (inactivées). On notera avec COOPER et Coll. que dans le sérum humain normal les composants du complément représentent plus de 10 % du poids des protéines sériques totales.

b) L'immunohémolyse permet de faire la part entre les parties actives et inactives du complément. Les méthodes stoechiométriques de dosage (avec lesquelles le degré d'hémolyse est directement proportionnel au nombre de molécules du composant) permettent de doser de façon satisfaisante C_1 , C_3 , C_2 , C_3 et C_9 .

Selon BORSOS, il est préférable de considérer non pas le point d'hémolyse 50 %, mais le point d'hémolyse 63 % qui détermine le nombre de molécules efficaces, en accord avec la "théorie du coup unique" (en tenant compte des facteurs de correction propre à chaque composant).

c) Le titrage automatique présente les avantages théoriques de l'immunohémolyse et constitue une méthode plus précise, plus fidèle et plus rapide.

Enfin, il reste à signaler d'autres techniques d'exploration et de dosage de certains composants du complément, telles que les tests directs et indirects de fixation et de transfert de C_1 , l'exploration de la voie alternée par le dosage de C_3 PA, l'étude immuno-électrophorétique du système C_3 PA- C_3 A, et l' "activabilité" de cette voie par l'inuline. Ces techniques sont d'utilisation exceptionnelle.

VII - LE ROLE PHYSIOPATHOLOGIQUE DU COMPLEMENT.

Le rôle physiopathologique du complément n'est pas entièrement connu ; mais, son importance physiopathologique est devenue indéniable depuis la découverte des nombreuses propriétés biologiques résultant de l'activation de ses différents composants en pathologie expérimentale. Par ailleurs, le dosage du taux du complément dans divers liquides biologiques a montré qu'il existait une consommation du complément total au cours de plusieurs maladies humaines.

A - Les Apports de la Pathologie Expérimentale.

Les études ont été pratiquées sur des maladies animales servant de modèles expérimentaux telles : le phénomène

d'Arthus, la maladie du sérum, la néphrite de Masugi, les vascularites de Forssman localisées et généralisées, les phénomènes de Schwartzmann, les réactions d'hyper-sensibilité retardée, le rejet des homogreffes, l'anaphylaxie...

Ces travaux ont été rendus possibles par l'utilisation de souches d'animaux déficients congénitalement en l'un des composants du complément et par les techniques de décomplémentation par sérum anti C_3 , facteur extrait du venin de cobra actif sur C_3 , sérum de requin actif sur C_4 et des substances chimiques dont les dérivés de l'acide fumarique actifs sur C_1 , C_2 et C_{567} .

Au cours du phénomène d'Arthus, il se produit une précipitation du complexe antigène-anticorps dans la paroi des vaisseaux avec fixation du complément dont les propriétés chimiotactiques de certains de ses composants (C_{3a} , C_{5a} , C_{567}) entraînent un afflux local de polynucléaires.

La phagocytose des complexes induite par le pouvoir prophagocytaire de C_{3b} produit une libération de protéases lysozoniales responsables des lésions nécrotiques. La décomplémentation du cobaye en C_3 (sérum de lapin anti- C_3), du rat ou du lapin par le facteur anti- C_3 extrait du venin de cobra ou celle du cobaye en C_4 par le facteur anti- C_4 extrait du sérum de requin ou l'utilisation de l'acide fumarique inhibe plus ou moins complètement le phénomène d'Arthus.

Au cours de la maladie du sérum, le complément et les complexes antigène-anticorps auxquels il est fixé se déposent sous l'endothélium des vaisseaux et sur le bord épithélial de la membrane basale des glomérules : il en résulte grâce aux propriétés du complément un afflux de polynucléaires et une phagocytose des complexes à l'origine des lésions de vascularite et de glomérulonéphrite avec hypocomplémentémie typique de la phase aiguë de la maladie. Chez le lapin la décomplémentation en C_3 par le CoF n'entraîne pas de modification clinique (albuminurie) ou histologique de la glomérulonéphrite ; par contre, les lésions artérielles systémiques sont beaucoup moins impor-

tantes sans infiltration de polynucléaires en particulier. Dans la néphrite de Masugi, chez le rat, 2 mécanismes pathogènes entrent en jeu : dans la phase hétérologue, il se produit une fixation du complément par les complexes antigène-anticorps, chimiotactisme et phagocytose selon le même schéma que dans le phénomène d'Arthus. Ce mécanisme est bloqué lorsque les anticorps anti-rein produits par le lapin sont traités par la pepsine ou la papaïne qui les rend incapables de fixer le complément. Au cours de la phase autologue, l'intervention du complément n'est que vraisemblable, attestée par l'hypocomplémentémie.

La décomplémentation prévient le développement de la vasculite de Forssman localisée et systémique chez le cobaye et atténue les réactions de Schwartzmann localisées et généralisées.

Le rôle joué par le complément dans le rejet des greffes n'est pas clairement établi = il existe néanmoins une hypocomplémentémie, dépôts de C_3 dans les lésions et hypercatabolisme avec produits de dégradation de C_3 dans le sang. Le complément paraît ne pas entrer en jeu dans les phénomènes immunologiques à médiation cellulaire (hypersensibilité retardée, encéphalite expérimentale) et dans les réactions anaphylactiques.

B - Pathologie Humaine.

Plusieurs maladies humaines s'accompagnent d'une baisse du taux du C'sérique. Ces hypocomplémentémies s'expliquent par différents mécanismes :

a) La consommation immunologique du C'

Dans la majorité des cas l'hypocomplémentémie est en rapport avec une consommation de complément par des réactions antigènes-anticorps se produisant dans l'organisme.

Dans certains cas la consommation du complément est localisée à certains compartiments de l'organisme et le taux du complément n'est abaissé que dans le liquide biologique correspondant : c'est le cas pour la plus grande partie des PAR hypocomplémentaires séro-positives géné-

ralement graves avec vasculite et facteurs antinucléaires (PELTIER).

L'étude de 8 cas cliniques et de plusieurs cas de la littérature concernant de telles PAR hypocomplémentaires sera présentée ultérieurement.

Au cours du LED l'hypocomplémentémie accompagne les atteintes rénales de la maladie ; et va de paire avec des taux abaissés de C_1 , C_4 , C_2 et généralement C_3 , indiquant la mise en route de la voie d'activation classique.

Au cours des glomérulonéphrites membrano-prolifératives chroniques, l'abaissement du complément sérique total semble relever de l'activation de la voie alternée = le taux de C_3 est toujours abaissé alors que C_1 , C_4 et C_2 sont à des taux normaux.

L'abaissement du complément dans le liquide synovial au cours des PAR relève d'une consommation "in situ" du complément par des complexes antigène-anticorps par formation de complexes γ globuliniques intra-synoviaux.

La consommation complémentaire relève d'une pathogénie mixte mettant en jeu la voie classique et la voie alternée. On connaît dans ces liquides synoviaux la présence de complexes immunologiques cryo-précipitables, fixant le complément, dissociables à Ph acide comme les complexes antigène-anticorps qui se déposent dans la membrane synoviale et dans les cellules du liquide (ragocytes). Il est intéressant de noter que dans la membrane synoviale c'est le long des vaisseaux et en dépôts amorphes interstitiels que l'on retrouve les immuns complexes.

b) La consommation non immunologique du complément

On connaît des hypocomplémentémies totales relevant de mécanismes non immunologiques : au cours des insuffisances hépato-cellulaires (cirrhose) par diminution de synthèse, dans les déficits héréditaires en l'un des composants du complément, et par inactivation de C_4 et C_2 par la C_{1s} au cours des crises d'œdème angio-neurotonique héréditaire.

- CHAPITRE II -

ETUDE DE 8 CAS CLINIQUES DE PAR HYPOCOMPLEMENTEMIQUES

- oOo -

A - MATERIEL ET METHODES.

Il s'agit de 8 cas de PAR hypocomplémentémiques parmi 116 PAR hospitalisées dans le Service de Rhumatologie du CHU de Caen de 1968 à 1974.

Le dosage du complément a porté sur le complément total et le dosage de C'3.

1) Le Complément Total

a été dosé par hémolyse selon la méthode décrite par PELTIER-COSTE-DELBARRE en 1966. Les valeurs moyennes du taux du complément hémolytique dans le sérum, suivant le sexe et l'âge en unités hémolytiques 50 par millilitre de sérum sont les suivants (d'après les distributions de GAUSS) :

Age en Années	20-30	30-40	40-50	50-60	60 et +	Moyennes
Hommes	39	40,88	41,7	44,23	47,2	40,7
Femmes	40	48,5	43,7	42,7	56,3	42,5
Hommes+Femmes	39,1	40	43	43,5	47,3	41,9

La valeur moyenne étant 42,5 UC'H50, et les taux inférieurs à 35 UC'H50 considérés, seuls, comme hypocomplémentaires dans notre étude.

- 2) Le dosage de C'_3 a été effectué par immunodiffusion sur plaque (Matériel HYLAND et BEHRING). Seuls les taux égaux ou inférieurs à la moitié de la normale sont considérés comme hypocomplémentaires en C'_3 (soit ≤ 50 mg/100 ml). Cela n'a été le cas dans aucune de nos observations où le taux le plus bas de C'_3 était à 75 mg/100 ml.
- Il faut comprendre que les 2 méthodes ne donnent pas du tout les mêmes renseignements : le dosage de C' par hémolyse renseigne sur l'activité hémolytique du sérum étudié ; alors que l'immunodiffusion sur plaque détermine la valeur pondérale de C'_3 , c'est-à-dire le nombre de molécules de C'_3 , qu'elles soient actives (C_{3b}) ou inactives. En effet, les unes et les autres sont porteuses du même site antigénique qui permet leur dosage immunologique, mais les premières sont hémolytiquement actives, les secondes ne le sont pas. Il est donc plus exact de parler de PAR à activité complémentaire hémolytique diminuée, car il n'est pas certain, comme pour C'_3 , que les autres ou certains autres facteurs du complément soient diminués au cours de ces PAR. On peut seulement affirmer que dans certains cas l'activité hémolytique du complément est diminuée.

B - OBSERVATIONS.

Nos 8 observations concernent des PAR classiques ou certaines selon les critères de l'American Rheumatism Association.

N° 1 - Mme G... Suzanne - 40 ans

PAR évoluant depuis 4 ans par poussées. L'atteinte articulaire prédomine aux poignets et aux chevilles. La malade a été traitée, au début, par des anti-inflammatoires non cortisoniques, puis par divers corticoïdes pendant plusieurs mois.

On note une anémie hypochrome en rapport avec des métrorragies et une insuffisance surrénalienne modérée (cortisolémie à 7,5/100 ml) probablement due à la prise des corticoïdes.

- Latex ++
- WR < 1/4
- anticorps anti ADN = négatif
- immunoélectrophorèse : processus inflammatoire non spécifique
- VS = 60-78-91
- Cⁱ par hémolyse = 26,3 UCH₅₀ (Nale pour l'âge et le sexe = 43,7).

N°2 - Mme B... Maria - 70 ans

Le début des douleurs articulaires remonte à 7 ans, celles-ci sont localisées aux mains, aux poignets et aux genoux, Lors de l'hospitalisation, la maladie était très sévère, avec délabrement ostéo-articulaire des genoux très important.

La malade a été traitée par l'homéopathie, sauf les derniers mois où elle a reçu des anti-inflammatoires non cortisoniques.

Par ailleurs, elle porte un ulcère malléolaire externe depuis plusieurs semaines, des troubles trophiques des deux jambes : dermite ôcre, plaque d'atrophie blanche et varicosités superficielles.

- Latex ++
- Waaler-Rose + 1/256
- anticorps antinucléaires = négatifs
- VS = 61-90-100
- C³ par hémolyse = 31,2 UH₅₀

N°3 - Mr P... André - 46 ans

Le début de la maladie remonte à 6 mois. Il a été brutal, localisé à la cheville droite. 48 H plus tard, la cheville gauche est atteinte, puis les genoux, le coude et l'épaule droits. Trois mois plus tard, les mains sont touchées. Le traitement aux sels d'or est entrepris (Allochysine 1 g).

A son entrée dans le Service, le malade prend 40 mg de Cortancyl par jours, depuis 5 jours. Les polyarthralgies sont intenses prédominant aux pieds, aux genoux et aux mains, incessantes et sans rythme.

Il existe une vascularite nécrosante située aux extrémités distales des 4 membres, une insuffisance rénale et une myopathie neurogène à l'électromyogramme.

Le diagnostic se pose entre une périartérite noueuse et une polyarthrite rhumatoïde à forme maligne.

Les biopsies musculaires sont strictement normales, et la biopsie rénale ne montre aucun signe de PAN ; il existe par contre une glomérulonéphrite endo et extracapillaire.

Le malade fait un abcès pulmonaire qui se généralise aux 2 poumons et décède après 3 mois d'hospitalisation.

- Test au Latex +++
- Waaler-Rose + au 1/64
- anticorps antinucléaires = absents
- VS = 77-119-128
- C³ par hémolyse = 33,3 UH₅₀*

N°4 - Mme P... Arlette - 66 ans

Cette femme est suivie et traitée depuis une quinzaine d'années pour une PAR évolutive. Les anti-inflammatoires et

les corticoïdes ont dû être arrêtés en raison de l'apparition d'un ulcère gastroduodénal. Le relai a été pris par l'Endoxan puis le Chloraminophène, également mal tolérés sur le plan hématologique, et plusieurs fois interrompus pour leucopénie, puis stoppés. La patiente a subi une synoviorthèse du genou droit à l'Aur* qui s'est montrée peu efficace puis une synoviorthèse à l'Ytrium* des deux genoux et à l'Erbium* des 2 poignets. La synovectomie chirurgicale a été écartée en raison du délabrement des articles osseux articulaires qui la rendrait inefficace.

L'état général est précaire et la PAR continue d'évoluer avec un important déficit fonctionnel : mains et poignets inutilisables, pince pouce-index très réduite. Les genoux sont augmentés de volume, enraidis lui permettant juste de marcher doucement.

Enfin, il existe un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN avec sécheresse de la bouche et des conjonctives.

Sur le plan biologique, cette PAR grave s'accompagne d'une hypo-complémentémie marquée = 21,7 UC'H₅₀ par hémolyse.

- Latex +++
- Waaler-Rose + 1/64
- VS = 96-127-128
- anticorps antinucléaires = présence 1/410 d'aspect moucheté.

N°5 - Mme P... Dolorès - 76 ans

PAR apparue tardivement, la malade a ressenti les premières douleurs articulaires à 69 ans ; mais l'évolution a été très rapide, ayant nécessité la pose de prothèses des 2 genoux après 4 ans d'évolution, puis du poignet droit deux ans plus tard.

La malade a également subi une gastrectomie des 2/3 pour ulcère gastrique.

Lors de son hospitalisation, l'état général est très mauvais, la PAR en pleine poussée, il existe une pneumopathie aiguë.

Quelques jours après son arrivée dans le Service apparaissent un ictère par rétention et un état occlusif nécessitant l'intervention chirurgicale en catastrophe au cours de laquelle survient le décès.

Il existait en plus des troubles trophiques importants des deux membres inférieurs et une fonction rénale très diminuée avec une clearance à la créatinine à 13 ml/mn.

Ainsi la poussée aiguë terminale de la PAR chez cette malade s'est accompagnée d'une pneumopathie bilatérale, d'une insuffisance rénale importante (on ne connaissait pas la fonction rénale antérieure), d'un syndrome digestif aigu et simultanément une hypocomplémentémie à 31,7 UC'H₅₀.

- Latex ++
- Waaler-Rose 1/32
- VS = 110-117

Il n'y a pas eu d'autopsie.

N°6 - Mr B... Alfred - 74 ans

PAR en poussée dont les manifestations articulaires ne sont apparues que 4 mois auparavant au niveau du poignet droit d'abord, puis des deux poignets et des mains. Le malade a reçu des anti-inflammatoires non cortisoniques qui ont amené une bonne cédation des douleurs mais la VS s'accélère : 121-125-127 lors de l'hospitalisation. Il est apparu dans les semaines précédentes un nodule rhumatoïde du coude (ablation et vérification histologique). La biopsie de synoviale confirme le diagnostic de PAR en montrant la présence de très nombreuses plages de nécrose fibrinoïde. Il y a 90 % de ragocytes pour 2 000 globules blancs par mm³ dans le liquide articulaire.

Malgré tous ces éléments en faveur d'une PAR sévère la sérologie rhumatoïde reste négative.

La complémentémie est à 74 UC'H₅₀ au début de l'hospitalisation, puis effondrée en quelques jours à 26,3 UC'H₅₀. Il s'agit donc d'une PAR récente très évolutive encore séro-négative mais avec une hypo-complémentémie marquée.

N°7 - Mme L... Simone - 49 ans

La PAR a débuté à l'âge de 41 ans par des polyarthralgies inflammatoires avec blocage.

Les articulations atteintes sont les poignets et les métacarpo-phalangiennes avec coup de vent cubital, les deux genoux avec choc rotulien, et la tibio-tarsienne droite. La malade a été traitée pour cette PAR sévère par corticothérapie et présente des signes d'hypercorticisme. Elle est mise dans le Service sous traitement immunosuppresseur par Chloraminophène et dose minimale de corticoïde (au-dessous de 2 mg par jour de Prednisone les douleurs reprennent).

A cette époque, le dosage du complément total sérique montre des taux élevés : $76,8 \text{ UC'H}_{50}$ (normale $43,7 \text{ UC'H}_{50}$).

La sérologie rhumatoïde est positive :

- Latex +++
- Waaler-Rose + au 1/128
- VS = 106-114-117

Une synoviorthèse des 2 genoux est pratiquée par Ytrium*.

10 mois plus tard, le chloraminophène étant suspendu depuis deux mois, pour Pancytopenie persistance (avec un TTL montrant une immunosuppression de bonne qualité), un nouveau dosage du complément total sérique montre un effondrement de celui-ci à $21,7 \text{ UC'H}_{50}$, et une sérologie rhumatoïde négativée.

Cliniquement, la malade souffre intensément de sa tibio-tarsienne droite.

N°8 - Mme Q... Madeleine - 47 ans

Cette personne est atteinte de PAR depuis 16 ans. L'atteinte est polyarticulaire : aux 2 mains, 2 poignets, 2 chevilles, 2 genoux et la hanche gauche.

L'état général est atteint avec amaigrissement et asthénie. La malade est traitée par les corticoïdes depuis une douzaine d'années, et le syndrome d'hypercorticisme est très net avec une amyotrophie importante et des anomalies électriques de type myogène à l'électromyogramme.

L'hospitalisation a permis de diagnostiquer une hyperthyroïdie qui s'exprime par des troubles du rythme cardiaque, un amaigrissement de 20 kg, un petit tremblement et une diarrhée. Le traitement par l'iode radioactif a rétabli une fonction thyroïdienne quasi normale en deux mois.

Les deux genoux ont reçu de l'Ytrium* entraînant une amélioration très satisfaisante.

Le bilan biologique révèle une PAR séropositive :

- Latex +++
- Waaler-Rose + au 1/64
- La complémentémie est très basse = 19 UC'H₅₀
- VS = 70-108-117

La malade quitte le Service bien équilibrée avec un comprimé de paraméthasone par jour.

C - CES 8 OBSERVATIONS sont résumées dans les 3 tableaux suivants :

1) Localisations Articulaires :

Obs.	Mains	Poignets	Epaules	Rachis cervical	Hanches	Genoux	Chevilles
1		+					+
2	+	+				+	
3	+	+	+			+	+
4	+	+				+	
5		+				+	
6	+	+				+	
7	+	+				+	+
8	+	+			+	+	+

2) Caractéristiques Cliniques :

Obs	Sexe	Age	Durée Evo- lu- tion Ans	Vas- cula- rite	Pleu- rite	Attein- te ré- nale	Attein- te ar- ticul. avec imp.f.	Divers	Cor- tico- ïdes	Immu- nosup- pres- seurs
1	F	40	4	-	-	-	++	anémie hypo- chrome	+	-
2	F	70	7	-	-	-	+++		-	-
3	M	46	6mois	+	-	+	++++	myopathie abcès poumon DCD	+	-
4	F	66	15	-	-	-	++++	Gougerot- Sjögren Atteinte EG	-	+
5	F	76	7	+	-	+	++++	pneumopathie aiguë ictère occlusion DCD	+	-
6	M	74	4mois	-	-	-	+++	nodule rhumatoïde	-	-
7	F	49	8	-	-	-	+++	pancytopénie iatrogène	+	+
8	F	47	15	-	-	-	++++	myopathie atteinte EG hyperthyroïdie	+	-

3) Caractéristiques Biologiques :

Obs	Latex	Waal- er-Rose	V.S.	C' en UC'H ₅₀	ANA	Hyper globuli- némie
1	++	-	60-78	26,3	0	+
2	++	+	61-90	31,2	0	0
3	+++	+	77-119	33,3	0	+
4	+++	+	96-127	21,7	+1/410è	0
5	++	+	110-117	31,7	0	0
6	-	-	121-125	74 puis 26,3	0	++
7	+++ puis-	+ puis-	106-114	76,8 puis 21,7	0	0
8	+++	+	70-108	19	0	0

D - CONCLUSION

Il apparaît donc que la PAR hypocomplémentémique est rare : 8 cas sur 116, soit 6,9 % des PAR.

- l'âge varie de 40 à 76 ans, avec une grosse prépondérance féminine (2 hommes pour 6 femmes).
- les manifestations articulaires ne paraissent pas sensiblement différentes par leur répartition topographique des autres PAR. On note 1 coxite.
- ces polyarthrites sont sévères : 4 cas au stade IV sur 8 ; 2 décès au cours de poussées aiguës, la V.S. est toujours très accélérée.

- Elles s'accompagnent de nombreuses atteintes extra-articulaires :
 - . vascularite dans 2 cas,
 - . néphropathie dans 2 cas,
 - . syndrome de Gougerot-Sjögren dans 1 cas,
 - . nodules rhumatoïdes dans 1 cas.
- La sérologie est positive dans 6 cas,
 - . dissociée dans 1 cas,
 - . négative dans 1 cas.
- une hypergammaglobulinémie est constatée dans 3 cas.
- une présence d'anticorps antinucléaires dans 1 cas.
- Le taux moyen de la complémentémie est de 26,4 UC'H₅₀ ; la valeur la plus basse étant de 19 UC'H₅₀ et la plus élevée 33,3 UC'H₅₀.

- oOo -

- CHAPITRE III -

ETUDE DE PAR HYPOCOMPLEMENTEMIQUES

DANS LA LITTERATURE

- oOo -

I - KOURILSKY - PELTIER - de SEZE

Rapportent 50 observations d'abaissement du complément sérique d'étiologies diverses, dont 8 polyarthrites rhumatoïdes (LED, arthropathies non inflammatoires, et au cours de maladies non rhumatologiques).

Elles étaient toutes séro-positives (1 seule avait une sérologie dissociée - Latex+ ; W.R.-).

4 d'entre elles avaient dans le sérum des facteurs antinucléaires de type homogène.

Parmi les 4 PAR sans FAN, 2 étaient des PAR anciennes évoluées, et 1 était une PAR juvénile grave.

La méthode de dosage du complément sérique est la méthode par hémolyse (PELTIER - COSTE - DELBARRE - Revue Médicale 66).

Sexe	Age	C' sé- rique	Caractères cliniques particuliers	Anti ADN	FAN	Latex	W.R.	B.W.	σ Glob.
F	77	2,2-14	PAR sévère- goutte	0	1/100	+	+	0	22 %
H	37	32	Sclérite- Traitement immunosuppresseur	0	1/100	+	+	0	
F	71	15	Amylose rénale pro- bable-cancer colon- leucopénie-VS118-143	0	1/10	+	+	0	48 %
F	76	20,4	Vascularite-Tricyto- pénie-syndrome de Gougerot	0	1/100	+	+	0	
F	51	25	Chondrocalcinose ar- ticulaire-allergie aspirine	0	0	+	+	0	Nle
F	65	22	PAR évoluée- impor- tante déformation - V.S. 151-155	0	0	+	+	+	31 %
F	57	29	PAR ancienne - ostéoporose	0	0	+	0	0	Nle
F	20	34	PAR juvénile - V.S. 60-95	0	0	+	0	0	29,3

Les auteurs concluent :

- que l'abaissement du complément sérique reflète sa consom-
mation par des réactions immunologiques survenant dans
l'organisme.
- que l'hypocomplémentémie est un argument de valeur pour
apprécier la sévérité de certaines affections en particu-
lier le LED et la PAR.

II - FRANCO et SCHUR

En 1971 ont étudié 11 cas de PAR hypocomplémentaires parmi 250 PAR.

Le dosage du complément a été effectué selon la méthode de KENT et FIFE dont la normale est 200 ± 50 /ml.

Les auteurs ont divisé l'échantillonnage en 4 groupes :

- un groupe à complément sérique bas (taux 150 /ml) comprenant les 11 PAR déjà citées,
- un groupe à complément sérique élevé (taux 285 /ml) représentant 20 cas,
- un groupe à complément sérique normal : soit 40 cas,
- un groupe de 20 autres PAR à évolution prolongée.

L'étude consiste à comparer les caractéristiques cliniques et biologiques de ces 4 groupes entre eux, par quelques tableaux.

1) Caractéristiques Cliniques :

Groupe	Nb de cas	Âges moyens années	Class. I %	Class. II %	Class. III %	Class. IV %	Nodules % sous-cutanés
CH ₅₀ élevé	20	54	10	45	40	5	15
CH ₅₀ nl	40	57	10	47,5	40	2 5	30
CH ₅₀ bas	11	59	0	9	73	18	45
Evolution longue	20	52	0	55	25	20	35

2) Caractéristiques Radiologiques :

Groupes	Déminéralisation %	Pincement articulaires %	Géodes %	Subluxations dislocations fusions osseuses %
CH ₅₀ élevé	15	65	50	5
CH ₅₀ normal	35	80	72	27
CH ₅₀ bas	<u>82</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>54</u>
Evolution prolongée	57	94	78	42

3) Résultats de Laboratoire :

Groupes	Latex positif %	Anticorps anti-nucléaires (1/10sérum dilué) %	Hyper γ globuliniémie %	Taux moyen du complément CH50 (Nle 200 ⁺ μ /ml)
CH ₅₀ élevé	40	16	25	319
CH ₅₀ :normal	60	23	30	210
CH ₅₀ bas	<u>82</u>	<u>54</u>	<u>100</u>	116
Evolution prolongée	60	9	57	236

Il ressort de cette étude que les 11 sujets atteints présentant une hypocomplémentémie ont une PAR plus sévère que ceux dont la complémentémie était haute ou normale : la plupart (91 %) étaient de classe III ou IV.

- 45 % d'entre eux avaient des nodules rhumatoïdes sous-cutanées, contre 15 % dans le groupe à C' élevé et 30 % dans le groupe à complément normal.
- 82 % ont un test au Latex +.
- 54 % avaient des anticorps antinucléaires.
- Plusieurs avaient des complications extra-articulaires : vascularite, syndrome de Felty, pleurite.

Au contraire, les groupes avec complémentémie élevée ou normale avaient moins de nodules, moins de Latex +, moins d'altérations radiologiques et moins d'anticorps antinucléaires. La durée d'évolution est sans relation avec l'hypocomplémentémie.

La dépression des premiers composants du complément suggère l'activation du complément et sa consommation par des mécanismes immunologiques.

On remarque des traits communs aussi bien sérologiques que cliniques entre les PAR hypocomplémentaires et le LED.

Dans le groupe à taux de complément sérique bas, le taux de complément synovial était de 13 % de celui du sérum, alors que dans le groupe à complément sérique élevé, il était dans le liquide synovial de 44 % de celui du sérum. Ce serait donc une consommation accrue dans les cavités articulaires qui entraînerait une baisse du complément sérique. Les taux de complément sont également très bas dans les liquides de pleurites rhumatoïdes. De plus, le dépôt de complexes antigène-anticorps dans la paroi des vaisseaux pourrait expliquer les vascularites au cours des PAR et l'hypocomplémentémie associée. Ce serait un mécanisme similaire à celui du LED avec atteinte rénale.

Il est net que des sujets présentant des PAR sévères ont une hypocomplémentémie. Mais les auteurs admettent la

possibilité d'autres phénomènes, en concluant :

Bien que des taux très bas de complément synovial accompagnent souvent des taux abaissés de complément sérique dans les cas rapportés ici, il n'est pas sûr que ce soit le reflet de la formation de complexes localisés quelque part, ce pourrait être une production basse ou la destruction du complément par d'autres mécanismes.

III - WEBB J. et ROBINSON R.C.

ont dosé le taux du complément hémolytique dans 107 polyarthrites rhumatoïdes ainsi que dans le liquide synovial lorsque cela était possible par une méthode dérivée de celle de KABAT et MAYER (1961).

Il ressort de leur étude que le taux du complément sérique était plus bas dans le groupe des PAR avec complications de vascularite que dans les autres PAR séro-positives ou séro-négatives.

Quand une vascularite complique une PAR, les taux du complément dans le liquide synovial sont significativement plus bas que dans les cas de PAR non compliquées.

Les auteurs concluent que leurs travaux plaident à l'évidence en faveur de mécanismes auto-immuns locaux dans les synovites rhumatoïdes, et prouvent qu'il s'agit d'une même maladie auto-immune plus générale lorsqu'une atteinte systémique complique une maladie rhumatoïde.

IV - GENE C., HUNTER M.D., FREDERIC C., et Mc DUFFIE M.D.

ont publié, en 1973, une étude de 16 cas de PAR classiques hypocomplémentémiques recrutés sur une période de deux ans et demi, parmi 365 PAR.

Le complément hémolytique a été dosé par une méthode automatique (OLITZKY I) modifiée par MARKOWITZ (Mayo Clin).

Le titrage des différents composants du complément a été effectué par la méthode de MAYER, légèrement remaniée (cf KABAT E.A., et MAYER M.M.).

Les résultats sont les suivants :

- en plus d'une atteinte articulaire sévère, de taux élevés de FR, d'un taux élevé d'IgM, V.S. accélérée, éosinophilie, ANA élevés, les manifestations cliniques extra-articulaires étaient particulièrement nombreuses (nodules rhumatoïdes (15/16), kératoconjunctivites, vascularites, pleurites, ulcères de jambes). Il existait une fréquence anormalement élevée d'infections bactériennes pendant la période d'observation.
- le complément était plus bas pendant les phases de poussées subaiguës de la maladie articulaire et le développement de complications extra-articulaires.
- l'étude de chaque composant du complément révèle des valeurs abaissées du taux de C_4 et C_2 . Les autres composants étant à peu près normaux.
- il existait une activité anticomplémentaire dans plusieurs sérums.
- les FR et les IgM étaient à des taux plus hauts quand les taux de complément étaient plus bas.

Les résultats de cette étude amènent des commentaires : Bien que les taux du complément soient normaux ou élevés dans la majorité des PAR, ils peuvent être abaissés dans quelques cas.

Chez ces malades avec hypocomplémentémie, tous avaient une PAR sévère et une exacerbation récente de la maladie. Tous, sauf un, étaient au stade III et au stade IV. Tous étaient handicapés sur le plan fonctionnel ; plusieurs avaient une atteinte de l'état général avec fatigue, des manifestations articulaires plus graves que dans un échantillonnage de malades atteints de PAR non sélectionnés.

- la baisse de C_4 et C_2 est en faveur d'une activation par sa voie classique du système complémentaire.

la baisse du complément dans le sang peut ne pas être liée directement à l'activation du complément intravasculaire, mais peut provenir de l'utilisation accrue du complément dans certains tissus comme la synoviale, la plèvre et la paroi des petits vaisseaux sanguins par des complexes formés dans ces tissus ou précipités dans le plasma par le facteur rhumatoïde (19 S). La découverte d'une activité anticomplémentaire dans plusieurs sérums plaçant en faveur de la consommation du complément par des complexes antigène-anticorps.

- il semble également que l'IgM RF est un facteur essentiel de la fixation du complément par les complexes immuns, à cause de son importante activité de fixation complémentaire et ses propriétés anti-inflammatoires. En effet, l'étroite association chez ces malades, entre un taux bas de complément sérique et un taux élevé d'IgM, en particulier 7 S IgM, peut indiquer une relation de cause à effet.
- la découverte chez ces sujets d'une éosinophilie, d'un taux accru d'immunoglobulines, de taux élevés de facteurs rhumatoïdes, de facteurs anticomplémentaires et d'une baisse de complément dans le sérum, tend à montrer qu'il s'agit d'une réponse à une immunisation chronique et on peut envisager qu'une stimulation antigénique intense s'est produite chez ces malades, conduisant à la formation d'immuns complexes activant le complément et causant l'hypocomplémentémie. En se combinant avec les complexes immuns et en diminuant leur solubilité le FR (IgM) peut influencer leur site de précipitation et par là les manifestations cliniques (ZIFF).
- la survenue fréquente d'infections bactériennes chez ces malades est manifeste et déjà connue. Cette association peut avoir plusieurs explications : les traitements par corticoïdes et l'administration d'immunosuppresseurs ; la leucopénie de la PAR ; l'altération du pouvoir chimiotactique des leucocytes.

Mais la diminution de résistance aux bactéries peut être due également à l'hypocomplémentémie : chez 6 malades sur 7, l'infection est survenue alors que le complément était au plus bas. De même, la baisse du complément est nette au moment des inflammations aiguës chez le sujet sain.

CHAPITRE IV

ESSAI DE SYNTHÈSE

000

Ce chapitre a pour but de colliger les résultats de nos observations et celles de la littérature, de manière à extraire les traits caractéristiques permettant de profiler la PAR à activité hypocomplémentémique par rapport aux PAR à complément normal ou élevé.

Les résultats d'ensemble sont exposés dans le tableau suivant :

	Age Moyen Années	Taux de C en EC H50	Latex+ en %	Fréquence parmi les PAR en %	Nodules rhumato- ïdes en%	Hyper γ globu- linémie en %	ANA en %
CHU CAEN	62	26,4	87,5	6,3	12,5	37,5	12,5
KOURILSKY	56	24	100			25	0
GENE				4,3			
FRANCO	59		82	4,4	45	100	54
Moyenne globale	59	25,2	89,8	5	28,7	54,1	22

I - FREQUENCE

La PAR hypocomplémentémique est relativement peu fréquente, on en trouve 5 % sur un total de 731 PAR étudiée.

II - L'AGE

L'âge moyen est de 59 ans, mais le début de la maladie survient chez les sujets de 40 à 76 ans, dans nos observations ; on ne trouve pas de polyarthrite juvénile. La prédominance d'atteinte féminine est confirmée (1 homme pour 4 femmes).

III - LES SIGNES CLINIQUES

Les articulations sont touchées de façon sensiblement identique à celle des PAR sans complément abaissé, mais l'atteinte est toujours sévère avec un plus grand nombre de stades III et IV. Il n'y a pas de tropisme particulier à tel ou tel article articulaire, en particulier le nombre de coxites n'est pas supérieur à celui de l'ensemble des PAR.

Les atteintes extra-articulaires sont à souligner : si la fréquence des nodules rhumatoïdes n'est que de 28,7 % en moyenne (FRANCO en trouve 45 %), soit à peu près la même que dans les PAR en général, par contre, l'ensemble des complications pouvant se rattacher à une angéite telles : vascularites des extrémités et ulcères de jambes, néphropathies, myopathies (atteinte des vaso-vasorum) se rencontrent dans 37,4 % des PAR à activité hypocomplémentémique. Ce taux est considérable car l'angéite n'a pas été recherchée systématiquement et l'on est en droit de penser que sa fréquence est encore plus élevée. Ces signes sont ceux décrits au cours des PAR malignes, rares, mais d'évolution souvent mortelles, et 2 décès sont survenus au cours des poussées de la maladie dans nos observations.

Il faut noter les caractères communs de ces PAR avec le LED entrant dans le cadre général des connectivites (WEBB et ROBINSON).

IV - LES SIGNES BIOLOGIQUES

- 1) Le taux du complément est en moyenne de 25,2 UC'H₅₀.
- 2) La vitesse de sédimentation est toujours très accélérée et parallèle aux poussées de la maladie.
- 3) La sérologie est positive dans la grande majorité des cas 89,8 % de Latex + (KOURILSKY trouve 100 % de Latex +).
- 4) Il existe une hypergammaglobulinémie dans la moitié des cas environ : 54,1 % (mais les taux varient de 25 à 100 % suivant les auteurs).
- 5) FRANCO et SCHUR trouvent 54 % de PAR à activité hypocomplémentémique avec présence d'anticorps antinucléaires. Ceci représentant un caractère commun de plus avec le LED, mais nous n'avons trouvé qu'un cas sur 8 et KOURILSKY n'en rapporte aucun.
- 6) Il n'y a pas de cellules de Hargraves.

V - EVOLUTION

La durée d'évolution de la maladie varie de 4 mois à 15 ans dans nos observations.

- un décès est survenu chez une femme de 76 ans après 7 ans d'évolution ;
- un autre décès, chez un homme de 46 ans, après 6 mois seulement d'évolution. L'un et l'autre de ces malades avaient une vascularite associée à une atteinte rénale ;
- un homme de 74 ans avait atteint le stade III de la maladie, avec apparition de nodules rhumatoïdes en 4 mois d'évolution seulement.

Il semble donc que l'évolution devient très rapidement défavorable lorsque l'hypocomplémentémie s'associe à l'apparition de signes extra-articulaires de la maladie.

Il ressort que la PAR hypocomplémentémique est peu fréquente :

- touchant des sujets de plus de 50 ans, en général,
 - polyarticulaire et sévère toujours,
 - s'accompagnant souvent d'atteintes extra-articulaires à type de vascularite et présentant des caractères communs avec le LED,
 - biologiquement les signes inflammatoires sont nets avec une V.S. très accélérée,
- d'évolution rapidement défavorable, mettant en jeu le pronostic vital quand apparaissent les signes de vascularite.

- oOo -

PATHOGENIE

oOo

La grande majorité des PAR se caractérise par une activité complémentaire normale ou élevée dans le sérum, associée à une baisse du taux du complément synovial. Une fraction de PAR cependant présente un taux abaissé de complément total dans le sérum. Tous les auteurs (et les observations du CHU de Caen rapportées ici vont dans le même sens) sont d'accord pour constater qu'il s'agit de PAR graves, avec atteintes polyarticulaire sévère, associées à des complications extra-articulaires fréquentes, et à un nombre anormalement élevé d'infections intercurrentes.

Le taux du complément total sérique est variable au cours de la maladie comme le montrent les observations n° 6 et 7.

A propos de l'observation n° 7, on peut discuter du rôle possible du traitement sur la complémentémie : le premier dosage du complément sérique montre un taux élevé (76,8 UC¹H₅₀). Après 8 mois d'immunosuppresseurs, alors que ceux-ci ont été stoppés depuis 2 mois pour une pancytopénie qui ne s'amende pas, on trouve un taux de complément sérique très bas (21,7 UC¹H₅₀). Le test de transformation lympho-

blastique montre une immunosuppression importante et la disparition des facteurs rhumatoïdes. Les immunosuppresseurs par leur action sur la moëlle osseuse et les cellules du système réticulo-endothélial peuvent empêcher la synthèse des facteurs rhumatoïdes et des composants du complément. L'hypocomplémentémie étant, dans ce cas, d'origine iatrogène au moins en partie.

La même explication peut être envisagée au cours des traitements aux corticoïdes à forte dose. D'autant plus que ce sont les PAR les plus graves qui reçoivent des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

Cependant il existe des PAR hypocomplémentémiques n'ayant jamais reçu de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs (n° 2 et n° 6) ou pendant une courte durée (n° 3). Et l'on a vu que le traitement restant inchangé quant à la posologie, il se produit des variations de la complémentémie, où les taux les plus bas accompagnent, soit une poussée de la maladie articulaire, soit une survenue de complications extra-articulaires (n° 5 et n° 6).

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la baisse de l'activité complémentaire :

- libération accrue d'inhibiteurs de certains composants du complément au cours de la PAR par des mécanismes restant à découvrir.
- abaissement du taux de fractions actives de certains composants du complément que les dosages immunologiques ne permettent pas de mettre en évidence et qui joueraient le rôle de facteurs limitants de l'activité complémentaire (ce pourrait être le cas pour C_3).

Cependant, les travaux amènent à penser que le complément est consommé "in situ" dans les espaces articulaires par fixation à des immuns complexes ou des gamma-globulines agrégées. Cette activation du complément se fait par la voie classique (PELTIER), bien que, dans certains liquides synoviaux, la mise en jeu de la voie alternée soit possible. (GOTZE et Coll.).

Il est permis de penser qu'au cours des PAR hypocomplémentaires, en poussée, la consommation du complément dépasse sa synthèse. La consommation se faisant non seulement au niveau articulaire, mais également dans le sang et dans certains tissus tels la plèvre et parois des petits vaisseaux. L'activité anticomplémentaire trouvée dans certains sérums de PAR hypocomplémentaires, les pleurites et les vascularites, la présence de nodules rhumatoïdes plaident dans ce sens. Les immuns complexes circulants solubles ou portés par les globules rouges (BRUCE) fixant le complément, seraient modifiés dans leurs propriétés physio-chimiques par les facteurs rhumatoïdes IgM (ZIFF) qui détermineraient leur lieu de déposition dans ces tissus (modification de la solubilité). De synovites auto-immunes, certaines PAR seraient susceptibles de devenir des maladies systémiques auto-immunes (WEBB et ROBINSON) avec des caractères du LED.

Il n'a pas été possible à l'heure actuelle de déterminer un allergène spécifique de la PAR, bien que plusieurs études aient tenté d'en donner la preuve. La présence d'inclusions dans les cellules de synoviales de PAR font suspecter une étiologie virale.

La gravité des PAR hypocomplémentaires relève de plusieurs facteurs :

- la localisation des atteintes : les vascularites donnent naissance à des troubles trophiques des extrémités, des ulcérations.
- l'atteinte rénale avec évolution vers une insuffisance rénale.
- l'amylose hépato-spléno-rénale peu fréquente.
- la baisse du taux du complément pourrait être à l'origine d'une défense moindre de l'organisme contre les bactéries par diminution du pouvoir de bactériolyse. Ceci expliquant le nombre élevé d'infections intercurrentes rapporté dans les observations.

- les traitements par les corticoïdes au long cours et les immunosuppresseurs, auraient un double tropisme : affaiblissement du pouvoir et diminution du nombre des cellules immunocompétentes, et diminution de la synthèse des composants du système complémentaire.
- l'activation accrue du système complémentaire, entraîne une auto-inflammation par libération d'anaphylatoxines, afflux de polynucléaires par chimiotactisme, immunophagocytose et libération de protéases lysozomiales dans les tissus où se déroulent ces phénomènes immunitaires.

Au terme de cette étude, on peut conclure avec RICHTER qu'un taux abaissé du complément total hémolytique au cours des PAR est plutôt en faveur d'une évolution sérieuse et d'un pronostic défavorable. L'hypocomplémentémie représente une indication à entreprendre un traitement par immunosuppresseurs s'il n'a déjà été mis en oeuvre.

CONCLUSION

- oOo -

Cette étude traite dans une première partie du système complémentaire : les mécanismes d'action, nature et anomalies des divers composants du complément, les méthodes de dosage sous l'angle théorique et le rôle physiologique du complément.

Huit observations de PAR à activité complémentaire abaissée sont présentées, suivies d'autres publiées dans la littérature.

Un essai de synthèse de tous les cas tente de déterminer le profil de la PAR hypocomplémentémique, suivi des hypothèses pathogéniques.

- oOo -

INDEX DES ABREVIATIONS

- oOo -

ANA	:	anticorps antinucléaires.
C'	:	complément total.
FR	:	facteurs rhumatoïde.
GN	:	glomérulo-néphrite.
Ig	:	gamma-globulines.
LED	:	lupus érythémateux disséminé.
PAR	:	polyarthrite rhumatoïde
SRE	:	système réticulo-endothélial.
TTL	:	test de transformation lymphoblastique.

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

- oOo -

AMIGUES H. - de BOISSEZON J.F. - ROCQUES C. - FERNET P. -
FOURNIE A. - RUFFIE R. -
Dosage du complément dans le liquide synovial. Intérêt
pratique et théorique au cours des rhumatismes inflam-
matoires.
Rev. Med. Toulouse - 1973, 9, 43-54

ARAGONES M.A. -
Study of complement in blood and synovial fluid in
various rheumatic diseases.
Rev. Esp. Rheum. Enfermo. Ostéoartic. 1972, 15, 285-294

ASTORGA G.P. - WILLIAMS P.C. -
Altered reactivity in mixed lymphocyte culture of
lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis.
Arth. and Rheum. 1969, 12, 547-554

ATKINS J.P. -
Effect of cortisone therapy in serum complement components.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 1779-1787

AUDRAN R. -
Notions actuelles concernant le C'.
Revue Européenne d'Etudes Cliniques et Biologiques.
1970, n°6, Vol. 15, 610-637

BACH G.L. - BLAIN C.M. - ANDERSON T.O. -

Biologic role of rheumatoid factor ? Relationship
between antiglobulin consumption and complement system
activation during bacteremia in man.

Acta. Biol. Med. Germ. 1973, 31, 311-316

BALLABIO C.B. -

Inflammatory aspects and therapeutic possibilities of
rheumatic diseases. Introduction.

Minerva Med. 1973, 64, 2385-2394

BENOIST M. - DEGOTT C. -

Polyarthrite rhumatoïde. Rôle des immuns complexes.

Nouv. Presse Med. 1973, 2, 1147-1149

BENOIST M. - WALTZING P. -

Réactions immunologiques et inflammation articulaire.

Presse Médicale 1970, 78, 1787-1789

BIANCO N.E. - PANUSCH R.S. - STILLMAN J.S. - SCHUR P.H. -

Serum and synovial fluid complement and complement
component levels, in juvenile rheumatoid arthritis (JRA).
Arthritis Rheum. 1971, 14, 370 (abstract)

BIENENSTOCK J. - BLOCH K.J. -

Immunoconglutinin in various rheumatic diseases and
certain diseases suspected of an anti immune pathogenesis.
Arthritis Rheum. 1967, 10, 187

BIBLIOGRAPHICAL INDEX of works concerning rheumatology and
osteo articular diseases.

Revue Rheum. 1966, 33, 653-687

BLOCH-MICHEL H. - BENOIST M. - RIPAUT J. -

Etude cytologique et immunologique du liquide synovial
dans la maladie rhumatoïde.

Presse Med. 1967, 75, 645-650

BOYER J.T. -

Complement and cold agglutinins II interactions of the components of complement and antibody within hemolytic complexes.

Clin. Exp. Immunol. 1967, 2, 241

BRACCO M.M. de

Studies of the first component of complement (C_1) and the inhibitor of C_1 esterase in rheumatoid synovial fluids.

Clin. Exp. Immunol. 1972, 11, 209-218

BRITTON M.C. - SCHUR P.H. -

The complement system in rheumatoid arthritis.

11 intracytoplasmic inclusions of IgG and complement.

Arthr. Rheum. 1971, 14, 87-95

BROMESTAM R. -

Studies of the C_3 polymorphism. Relationship between C_3 phenotypes and rheumatoid arthritis.

Hum. Hered. 1973, 23, 206-213

BROWN D.L. - COOPER A.G. - BLUESTONE R. -

Exchange of IgM and albumin between plasma and synovial fluid in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, 644-651

BROWN J.C. and Al. -

Pathogenic mechanisms of rheumatic disorders.

Postgrad. Med. 1969, 45, 78-82

BUNCH T.W. - GENE G. - HUNDER M.D. -

Synovial fluid complement : usefulness in diagnosis and classification of rheumatoid arthritis.

Ann. Intern. Med. 1974, 81, 32-35

BURI J.F. -

Serologie rhumatismale.

La Revue du Praticien, 1965, 15 suppl., 367-371

BURKHOLDER P.M. -

Immunology of complement.

Pathobiology Ann. 1971, I, 215-239 (139 ref.)

BYWATERS E.G. - SCOTT F.E. -

Rheumatism and connective tissue diseases ; recent advances in clinical pathology (series III).

SC Dyke Edit. London, 1960, 278-302

CASTANEDO J.P. - WILLIAMS R.C. -

Anticomplementary activity of sera from patients with tissue disease and normal subjects.

J. Lab. Clin. Med. 1967, 69, 217-228

CHARLESWORTH J.A. and Al. -

Metabolism of the third component of complement (C_3) in normal subjects.

Clin. Sci. Mol. Med. 1974, 46, 223-229

CHENG C.T. - ROBERT H. - PERSELLIN M.D. -

Interference by C_{1q} in solid latex tests of rheumatoid factor.

Ann. Intern. Med. 1971, 75, 683-686

CHRISTIAN C.L. -

Study of rheumatoid arthritis sera : comparison of opalescent precipitates and globulin induced precipitates.

Arth. Rheum. 1959, 2, 289-298

CHRISTIAN C.L. and Al. -

Eighteenth rheumatism review : review of american and english literature of the years 1965 and 1966.

Arthritis Rheum. II, suppl. II, 523, 1968

CLAESSENS H.L. - VEYS E.M. -

Taux sériques des immunoglobulines G., M et A dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1968, 35, 635-641

CLOT J. -

Aspect immunologique des PAR.

Immunologie Pratique par P. Mozziconacci, 135-151

COMPLEMENT

Nomenclature of complement.

Bull. Who, 1968, 39, 934-938

COSTE F. - DELBARRE F. - AMOR B. - BONToux D. - BROUILLHET H. -
GUIRANDON C. - MENKES C. - SAPORTA L. -

Etude comparée de cent cas de polyarthrites (rhumatoïdes?)
séro-négatives et de cent cas de polyarthrites rhumatoï-
des (PR) séro-positives.

Serv. Hop. Paris, 1968, 44, 777-792

CRACCHIOLO A. -

The role of immunological tests in routine synovial
fluid analysis.

J. Bone Joint. Surg. 1972, 54, 828-840

DALESANDRO GANDOLFO L. -

Values of the IgG, IgA, IgM immunoglobulins and the
fraction C₃ of the complement in 200 normal subjects.

Bull. Inst. Sieroter - Milan, 1973, 52, 405-409

DEGLAIRE F. -

Polyarthrite rhumatoïde : examens biologiques.

Thèse Paris 1971 (P/La 48 d)

DELBARRE F. - PELTIER A. -

Les perturbations immunologiques au cours de la PAR :
leur place dans la pathogénie de l'inflammation syno-
viale.

Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 117, 1255-1265

DELBARRE F. - SAPORTA L. - PELTIER A. - BROUILLHET H. -
PLANQUE B. -

Les polyarthrites à sérologie dissociée.

Serv. Hop. Paris, 1971, 47, 1547-1559

DELRIEU F. - AMOR B. -

Apport des examens biologiques au diagnostic de la PAR.
La Revue du Prat. 1973 23, 57, 5107-5119

DELRIEU F. - AMORS B. - DELBARRE F. -

Les phénomènes immunitaires en rhumatologie.
Rev. Prat. 1972. 22. 2213-2222

DUNCAN A. - GORDON M.D. - JACK L. - STEIN M.D. -

IRVIN BRODER M.D.

The extra-articular features of rheumatoid arthritis.
The American Journal of Medecine, 1973, 54, n°4
461-472 (16 ref.)

ELLIS A. - FELIX-DAVIS D. -

Serum complement, rheumatoid factor and other serum
proteini in rheumatoid arthritis and systemic lupus
erythematosus.

Ann. Rheum. Dis. 1959, 18, 215-224

ENGLEMAN E.P. - SCHEARN M.A. -

Recent advances in rheumatic diseases.

Ann. Intern. Med. 1967, 66, n°1, 199-202

ETIENNE and Al. -

Le complément.

Vie Medicale, 1973, 54, 2147-2154

FARGAS R. -

Immunoelectrophoretic study of gamma immunoglobulin
in synovial fluid.

Rev. Esp. Rheum. Enferm. Osteo-Artic. 1971, 14, 279-281

FEHR K. - BONI A. -

Serum complement reduction in chronic progressive
polyarthriti II behaviour of serum complement in the
disease course.

Z. Rheumaforsch - 31, 12(25, 1972

FEHR K. -

Chronic progressive polyarthritis with temporarily lowered serum complement.

Z. Rheumaforsch 30, 193-204, 1971

FOSTIROPOULOS G. - AUSTEN K.G. - BLOCH K.J. -

Total hemolytic complement and second component of complement activity in serum and synovial fluid.

Arthr. Rheumatism. 1965, 8, 219-232

FRANCO A.E. - SCHUR P.H. -

Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis.

Arthritis and Rheum. 1971, vol.14, n°2, 231-238

GANGL A. -

Synovial fluid in various schematic diseases.

Wien. Z. In Med. 1969, 50, 382-390

GENE G. - HUNDER M.D. - FREDERIC C. - Mac DUFFIE M.D. -

Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis.

The American Journal of Medicine 1973, 54, 461-472

GIGLI I. -

Phylogeny and functions of the complement system.

Ann. Rev. Microbiol. 1971, 25, 309-332

GILLILAND B.C. - TURNER B.S. -

Mechanism of complement binding by the red cells in rheumatoid arthritis.

Arthritis and Rheum. 1969, 12 - 5, 498-503

GLYNN L.E. -

Rheumatoid arthritis.

In Clinical Aspect of Immunol. 1968 Gell B.G.H. and COOMBS Edit.

GOTOFF S.P. - FELLERS F.X. - VAWTERS G.F. - JANEWAY C.A. -
ROSEN F.S. -

The Beta IC globulin in childhood nephrotic syndrome.
Laboratory diagnosis of dressive glomerulonephritis.
New Engl. J. Med. 1965, 273, 524-529

GÖTZE O. - MÜLLER-EBERHARD H.J. -

The C₃ activator system : an alternate pathway of
complement activation.

J. Exp. Med. 1971, 134, 90-96

HADDING U. - MULLER-EBERHARD H.J. -

The compovent of human complement : isolation,
description and mode of action.

Immunology, 1969, 16, 719-720

HANNESTAD K. -

Rheumatoid factors reacting with antologens native
G.globulin and joint fluid G. aggregates

Clin. Esp. Immun. 1968, 3, 671-675

HARTMANN L. -

Etudes immunophorétiques du sérum de malades atteints
de rhumatismes.

In Analyses Immunophorétiques, Paris 1960, Masson Ed.

HEDBERG H. -

Studies of the depressed hemolytic complement activity
of synovial fluid in adult rheumatoid arthritis.

Acta Rheuma. Scand. 1963, 9, 165-193

HEDBERG H. -

Studies on synovial fluid arthritis I. The total comple-
ment activity.

Acta Med. Scand. 1967, 479, 1-178

HEDBERG H. -

Depression of synovial fluid complement activity and
rheumatoid factor positivity.

Acta Med. Scand. 1970, 188, 409-413

HEDBERG H. - LAVRELL A.B. -

The concentration of the fourth component of complement and of the C_1 in activator in synovial fluid from arthritis patients.

Clin. Exp. Immunol. 1972, II, 201-207

HEDBERG H. -

Studies of the third component of complement in synovial fluid from arthritic patients III conversion and its relation to total complement.

Clin. Exp. Immunol. 1970, 6, 707-712

HEREMANS J.F. -

New thoughts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Amer. J. Med. 1966, 40, 1-10

HOGERAAL H.M. - MELLBYE O.J. -

High levels of serum complement factors in juvenile rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis. 1974, 33, 243-247

HOLLANDER J.L. -

Nouvelles découvertes sur l'immunopathogénèse en matière de polyarthrite chronique évolutive.

Med. Hygiène, 1965, 24, 405-406

HUNDER G.G. - Mac DUFFIE F.C. -

Hypocomplementemia in r. polyarthrititis.

Ann. J. Med. 1973, 54, 461-472

HUNDER G.G. -

Effect of intra-articular hydrocortisone on complement synovial fluid.

J. Lab. Clin. Med. 1972, 79, 62-74

HUNDER G.G. - Mac DUFFIE F.C. - HEPPER N.G.G. -

Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Ann. Intern. Med. 1972, 76, 357-360

JACQUELINE F. - EYQUEM A. - PODLIACHOVK L. -

L'hémagglutination au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Rev. du Rhum. 1957, 24, 385-388

JORGE A. - MANNI - MULLER-EBERHARD H.J. -

The 8 compovent of human complement (C_8) : isolation, characterization and hemolytic efficiany.

J. Exp. Med. 1969, 130

KABAT E.A. - MAYER M.M. -

Experimental immunochemistry.

2ème Ed. p. 149, Thomas, Springfield Ill. 1961

KAHN M.F. -

Pathogénie de la PAR.

Vie Med. 1970, 51, 4619-4629

KANTOR G.L. - BICKEL Y.B. - BARNET E.V. -

Coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Amer. J. Med. 1969, 47, 433-444

KASS E.H. - FINLAND M. -

Adrenocortical hormones in infection and immunity.

Ann. Rev. Microbiol. 1953, 7, 361-365

KENT J.F. - FIFE E.H. -

Precise standardisation of reagents for complement fixation.

Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1963, 12, 103-116

KINSELLA T.D. - BAUM J. - ZIFF M. -

Arthritis rheumat. 1970, 13, 734.

Studies of isolated synovial living cells of rheumatoid and non rheumatoid synovial membranes.

KINSELLA T.D. - BAUM J. - ZIFF M. -

Immunofluorescent demonstration of an IgG BI C complex in synovial living cells of rheumatoid synovial membrane.

Clin. Exp. Immun. 1969, 4, 265-271

KITRIDOU R.C. -

Sérologie examinations in rheumatology.

Ann. Fam. Physician. 1972, 5, 99-104

KLEMPERER M.R. - GOTOFF S.P. - ALPER C.A. - LEVIN A.S. -
ROSEN F.S. -

Estimation of the serum Beta 1 C globulin concentration : its relation to the serum hemolytic complement titer.

Pediatrics 1965, 35, 765-769

KOURILSKY O. - PELTIER A.P. - de SEZE S. -

Le complément sérique et le complément synovial.
Variations respectives en pathologie rhumatismale.
La Nouv. Presse Med. Juin 1972, I, 26, 1769-1776

KOURILSKY O. - PELTIER A.P. - de SEZE S. -

L'abaissement du complément sérique en pathologie.
Etude de 50 cas.

La nouv. Presse Med. Juillet 1972, I, 28, 1883-1888

KOWAT A.G. - BAUM J. -

Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from patients with rheumatoid arthritis.

J. Clin. Invest. 1971, 50, 2541-2543

LAGRUE G. - SOBEL S.A. -

Le complément sérique : propriétés biochimiques et modes d'activation.

La Nouv. Presse Med. 1973, 2, 34, 2265-2270

LAURELL A.B. - GRUBB R. -

Complement, complement components, properdin and agglutination promoting factors in rheumatoid arthritis. Acta Path. Microbiol. Scand. 1958, 43, 310-315

LEDDY J.P. - GRIGGS R.C. - KLEMPERER M.P. - FRANK M.M.

Hereditary complement (C_2). Deficiency with dermatomyositis.

American Journal of Med. 1975, 58, 83-91

LEHMAN C. -

Détermination of antinuclear antibodies, anti DNA, antibodies, C_3 complement factor and IgG in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Rev. Med. Chili 1972, 100, 485-489

LEMOIGNE B. and Al. -

Les méthodes de dosage du C' en pratique courante.

Bordeaux Med. 1973, 6, 1135-1141

LEROY Colette J. - PELTIER A.P. -

Etudes sur le mécanisme de la baisse du taux du complément dans le liquide synovial au cours de la PAR ; III consommations quantitatives comparées du C' total et de ses 2 premiers composants (C_1 et C_2) au cours de réactions antigène-anticorps.

Pathologie Biologique, 1972, 20, 23-24, 993-999

LUNDH B. -

Studies of the third component of complement in synovial fluid from arthritic patients.

Clin. Exp. Immun. 1970, 6, 407-411

Mac CORNICK J.N. -

Auto-immunity and rheumatic diseases.

Practitioner 1967, 199, 150-156

Mac DUFFIE F.C. - SAMS W.M. - Mac DONADO J.E.

Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and
arthritis. Possible immune complex syndrome.
Mayo Clin. Proc. 1973, 48, 340-348

Mac DUFFIE F.C. - BRUMFIELD H.W. -

Effect of rheumatoid factor on complement mediated
phagocytosis.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 3007-3010

MANDL M.A.J. - WATSON J.I. -

Pleural fluid in rheumatoid pleuritis.
Arth. Intern. Med. 1969, 121, 373-376

MARKOWITZ H. -

Travaux non publiés (Mayo Clinic)

MAY J.E. - FRANK M.M. -

A new complement : mediated cytolytic mechanism.
The C_1 by pass activation pathway.
Proce. Nation. Acad. Scien. 1973, 3, 649-652

MELLBYE O.J. - MESSNER R.P. - DEBOARD J.R. - WILLIAMS R.C. -

Immunoglobulin and receptors for C_3 on lymphocytes
from patients with rheumatoid arthritis.
Arth. Rheum. 1972, 15, 371

MENKES J. -

Classification des maladies articulaires.
Rev. Chir. Ortho. 1972, 58, 402-403

MONGAN E.S. - CASS R.M. - JACOK R.F. - VAUGHAN J.H. -

A study of the relation of seronegative and seropositive
rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing
vasculitis.
Amer. J. Med. 1969, 47, 23-26

MOWAT A. - BAUM J. -

Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from
patients with rheumatoid arthritis.

J. Clin. Invest. 1971, 50, 2541-2549

MULLER-EBERHARD H.J. -

Complement.

Amer. Rev. Biochem. 1969, 38, 389-395

MULLER-EBERHARD H.J. - BIRO C.E. -

Isolation and description of the fourth component
complement.

J. Exp. Med. 1963, 118, 447-454

MULLER-EBERHARD H.J. - NILSON U. - ARONSON T. -

Isolation and characterisation of two beta 1 glycopro-
teins of human serum.

J. Exp. Med. III 201-215, 1960

MULLER-EBERHARD H.J. - NILSON U. -

Relation of a beta 1 glycoprotein of human serum to
the complement system.

J. Exp. Med. III, 217-234, 1960

MUNTHER E. -

Relationship between IgG complexes and anti-IgG
antibodies in rheumatoid arthritis.

Acta Rheum. Scand. 1970, 16, 240-256

NATVIG J.B. and Al. -

Complement in rheumatoid inflammation.

Acta Rheum. Scand. 1969, 15, 161-168

NELSON D.S. -

Immune adherence.

Cuba Foundation, Symposium on Complement

Boston 1965, Brown Edit. 222

NELSON R.A. - JENSEN J. - GIGLI I. - TAMURA N. -

Methods of the separation, purification and measurement of nine components of hemolytic complement in genic pig serum.

Immunochem. 1966, 3, 111-135

NOTKINS A.B. -

Infections with antibody complexes : interaction with anti-immunoglobulin, complement and rheumatoid factor.

J. Exp. Med. 1971, 134, 41-51

OLITZKY I. -

Standardized, automated procedure for measurement of serum hemolytic complement activity.

Appl. Microbiol. 1968, 16, 1635-1639

PASCHBEN K. -

Clinicochemical and hematological findings in inflammatory and symptomatic rheumatic disease.

Z Allgemeinmed. 1973, 49, 1077-1082

PELTIER A. -

Le système complémentaire.

Path. Biol. 1972, 20, n° 23-24, 1013-1039

PEKIN T.J. - ZVAIFLER N.J. -

Hemolytic complement in synovial fluid.

J. Clin. Invest. 1964, 43, 1372-1381

PELTIER A. -

Le complément hémolytique. Intérêt de son étude en pathologie rhumatismale.

L'actualité Rhumatologique. L'Expansion. Edit. Paris 1967, 8, 153-156

PELTIER A. - de SEZE S. -

Pathogénie de la baisse du complément dans le liquide synovial au cours de la PAR et du LED.

Revue du Rhumatisme. 1971, 38 (1), 61-68

PELTIER A.P. - VIAL M.C. - LEROY C. - de SEZE S. -

Etudes sur le mécanisme de la baisse du taux du C' dans le liquide synovial au cours de la PAR. II - démonstration d'un pouvoir anticomplémentaire anormal dans les liquides synoviaux rhumatoïdes.

Path. Biol. Vol. 21-22, 969-974

PELTIER A.P. -

Recherches sur le complément non hémolytique (immuno-adhérentielà et sur le 3ème composant du C' (C'₃) dans le liquide synovial au cours des rhumatismes inflammatoires.

Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. 1968, XIII, 351-359

PELTIER A.P. -

Le rôle du C' dans l'inflammation.

R. 1972, 2, 302, 49-52

PELTIER A. - COSTE F. - DELBARRE F. -

Etudes sur le complément hémolytique dans certaines maladies ostéo-articulaires. Résultats d'ensemble.

Presse Méd. 1966, 29, 1523-1528

PELTIER A. -

Données récentes sur le complément en pathologie articulaire.

J. Belge Rheum. Med. 1967, 22, 276-287

PELTIER A. - DELBARRE F. - KRASSININE G. -

Hemolytic complement level and ragocyte (RA cells). Concentration in synovial fluid.

Ann. Rheum. Dis. 1967, 26, 528-531

PELTIER A. -

Pathogénie et immunologie de la polyarthrite rhumatoïde. In F. COSTE Progrès en Rhumatologie, 1968, Flammarion Ed.

PELTIER A.P. - VIAL M.G. - de SEZE S. -

Etude du mécanisme de la chute du taux du complément dans le liquide synovial de polyarthrite rhumatoïde. I Variations des taux de C'1, C'2, C'4, et C'3 et du complément total.

Pathol. Biol. 1970, 18, 959-967

PERCY J.S. -

Immunoconglutinin in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. 1965, 24, 176

PERRIN L.H. - LAMBERT P.H. - NYDDEGER U. - MIESCHER P. -

New aspects of complement in human pathology.

Schweiz. Med. Wochenschr. 1972, 102, 1604-1605

PETZ L.D. -

Variable mechanisms for serum complement in liver disease.

Lancet 1971, 2, 1033-1034

PETZ L.D. - FINK D.J. - LETSKY E.A. -

In metabolism of complement. I Metabolism of the third component (C'3) in acquired hemolytic anemia.

J. Clin. Invest. 1968, 47, 2469-2484

PILLOT J. -

Les processus de défense contre les agents infectieux. Chap. II, les facteurs humoraux.

La Rev. de Med. 1971, 9, 499-506

POGOLITSCH H. -

Serum Beta 1 aC globulin (C'3) concentration, in acute and chronic nephropathies, hepatopathies and rheumatic disease.

Wien. Med. Wochenschr. 1970, 120, 381-385

- POLLEY M.G. - ALEXANDER P.H. - BEARN G. -
Genetic aspects of diseases of complement an explosion.
American Journal of Med. 1975, 58, 105-111
- PONDMAN K.W. - PEETOOM F. -
The significance of the antigen-antibody complement
reaction. The transformation of beta 1 C globulin
into beta 1 A globulin.
Immunochemistry, 1964, 1, 65-90
- PRUZANSKI W. - RUSSEL M.L. - GORDON D.A. - OGRYZZLO MA -
Serum and synovial fluid proteins in rheumatoid
arthritis and degenerative joint diseases.
Amer. J. Clin. Sci. 1973. 265, 483-490
- RICHTER H. - THUMB N. - GANGL A. - ZILCHER H. -
Complement activity in the serum and synovial fluid
of various rheumatoid diseases.
Verh. Deutsch. Ger. Rheumatol. 1972, 2 - suppl 2, 106-110
- RITCHIE R.F. -
The rheumatic diseases : laboratory cedures and
diagnosis.
J. Maine Med. Ass. 1966, 57, 188-195
- RODMAN W.S. - WILLIAMS R.C. - BILKA P.J. -
Immunofluorescent localisation of the third and the
fourth compovent of complement in synovial tissue from
patients with rheumatoid arthritis.
J. Lab. Clin. Med. 1967, 69, 141-150
- ROSENBERG L.T. -
Complement.
Ann. Rev. of Microbiology, 1964, 19, 285-300
- ROTHFIELD N.F. -
Serologic tests in rheumatic diseases.
Post Grad. Med. 1969, 45, 116-121

RUDY S. - AUSTEN K.F. -

Activation of the complement system in rheumatoid synovitis.

Federation Proceeding - Feb. 1973, Vol. 32, Fasc. 2, 134-137

RUDY S. - AUSTEN K.F. -

The complement system in rheumatoid synovitis -

I - an analysis of complement component activities in rheumatoid synovial fluid.

Arth. Rheum. 1970, 13, 713-723

RUDY S. - COLTEN H.R. -

Rheumatoid arthritis. Biosynthesis of complement protein by synovial tissues.

N. Engl. J. Med. 1974, 290, 1284-1288

RUDY S. -

Complement components in synovial fluid : activation and fixation in seropositive rheumatoid arthritis.

Ann. Ny Acad. Sci. 1969, 168, 161-172

RYCKEWAERT A. - PELTIER A. -

Etiopathogénie de la PAR.

Revue du Prat. 1971, 21, 5102-5110

RYCKEWAERT A. - PELTIER A.P. - LERMUSIAUX J.L. - KUNTZ D. -

Les réactions d'immunité retardée au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Presse Med. 1970, 78, 1307-1310

SAMS W.M. -

Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis : a new syndrome.

Arch. Dermatol. 1974, 110, 290 (2ref).

SANTAMARIA A. -

Immunoglobulins in the synovial fluid.

Rev. Esp. Rheum. Enfer. Osteoartic. 1973, 16, 219-245

SCHMID F.R. - COOPER N.S. - ZIFF M. -

Arteritis in rheumatoid arthritis.

Ann. J. Med. 1961, 30, 56, 83

SCHMIDT K. -

Serological and immunological studies in rheumatic disease.

Z Allgemeinmedizin 1973, 49, 1083-1089

SCHUBART A.F. - EWALD R.W. - SCHOREDER W.C. -

Serum complement levels in rheumatoid arthritis (43 cas).

Ann. Rheum. Dis. 1965, 24, 439-450

SCHUR P.H. - AUSTEN K.F. -

Complement in human disease.

Ann. Rev. Med. 1968, 19, 1-10

SERRE H. - SIMON L. - MANDIN J. - SANY J. - CLOT J. -

Approche immunologique de la polyarthrite chronique rhumatismale. Premiers résultats.

Rev. du Rhumatisme, 1972, 39(2), 91-100

SERRE H. - SANY J. -

Séméiologie clinique et évolution de la PAR de l'adulte.

Rev. Prat. 1973, Tome XXIII n°57, 5059-5075

SERRE H. - SIMON L. - MANDIN J. - SANY J. - CLOT J. -

Perturbations immunologiques au cours de la polyarthrite chronique rhumatismale.

Serv. Hop. Paris, 1972, 43, 323-333

SEZE S. de - RYCHKEWAERT A. -

Pathogénie immunitaire des maladies des os et des articulations.

Paris. Flammarion 1974 et 1968

SMITH C. - HAMERMAN D. -

Significance of persistent differences between normal
and R synovial membrane cells in culture.
Arthritis Rheumat. 1969, 12, 639-646

SOKOLOFF L. -

The pathology of rheumatoid arthritis and allied
disorders, arthritis and allied conditions. A text book
of rheumatology, 7th Edit. (Hollander J.L., Edit.
Philadelphia) 1966, 187-210

SOLNICA J. - KAHN M.F. - GUINO J. - HAIM T.H. - de SEZE S. -

Etudes immunologiques sur les liquides synoviaux.
II Taux des immunoglobulines IgG, IgA et IgM chez les
sujets normaux et au cours des différentes affections
rhumatismales.
Rev. Rheum. 1969, 36, 191-198

SOUTEYRAND-BOULENGER J.D. - AMOUROUX J. -

La synoviale et le liquide synovial à l'état normal
et pathologique. 3. Le fluide synovial.
Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1 469-472

STANFORD F. -

Comparison of complement fixing antibody titres in
patients with rheumatoid arthritis and matched controls.
Ann. Rheum. Dis. 1972, 31, 330-333

STAUB - ETTEVANT -

De l'Alexine à l'actuel complément.
Bulletin de l'Institut Pasteur 1971, 69, 295

STEINBUCH M. - AUDRAN R. -

Relations entre le système du complément et le système
des kinines.
Revue Française d'Allergologie 1971, 11(3), 213-228

TANNER E. - STELZNER A. - KUNATH H. -

Complement studies in rheumatic diseases.

Zschr. Imm. Med. 1972, 27, 838-842

THOMAS Lewis -

Experimental mycoplasma infections as models of
rheumatoid arthritis.

Federation Proceedings, Vol 32 n°2, 143-146, 1973

TOWNES Z.S. - SOWA J.M. -

Complement in synovial fluid.

John's Hopkins Med. J. 1970, 127, 23-27

TOWNES A.S. - MARCUS R.L. -

Complement fixing activity of rheumatoid synovial fluid.

Ann. Rheumat. Dis. G.B. 1972, 31, n°5, 393-401

URSULET M. -

Les composants du système du complément. Intérêt de
leur titrage.

Thèse, Tours, 1972

VARGUES R. -

Le dosage du complément.

Transfusion 1967, 1, 277-278

VAUGHAN J.H. - BAYLES T.B. - FAVOUR C.B. -

Serum complement in rheumatoid arthritis.

Ann. J. Med. Sci. 1951. 222, 186-192

VAUGHAN J.H. - MORGAN E.S. - JACOY R.F. -

Role of gammaglobulin complexes in rheumatoid arthritis.

Trans. Assoc. Ann. Physicians 1968, 81, 231-239

VERSEY J.M.B. - HOBBS J.R. - HOLT P.J.L. -

Complement metabolism in rheumatoid arthritis

I Longitudinal studies.

Ann. Rheum. Dis. 1973, 32, 557-563

- WARD P.A. - COCHRANE C.G. - MULLER-EBERHARD H.J. -
Further studies on the chemotactic factor of complement
and its formation "in vivo".
Immunology. 1966, 11, 141-145
- WARD P.A. - COCHRANE C.G. - MULLER-EBERHARD H.J. -
The role of serum complement in chemotaxis of leucocytes
'in vitro'.
T. Exp. Med. 1965 122, 327-329
- WARD P.A. -
Biological activity of the complement system.
Ann. Allergy 1972, 30, 307-314
- WASASTJERNA C. - VILPPULA A. - JEGLINSKY B. -
The macroglobulin titer in serum from patients with
rheumatoid arthritis.
181, 587-590
- WEBB J. - ROBINSON R.G. -
Serum and synovial fluid complement in rheumatoid and
other arthritides.
Ann. Rheum. Dis. 1972, 31, 219
- WEINSTEIN A. -
Complement metabolism in rheumatoid arthritis.
Clin. Sci. 40, 12, 1971
- WEINSTEIN A. - PETERS K. - BROWN D. - BLUESTONE R. -
Metabolism of the fluid component of complement (C_3)
in patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 1972, 15, 49-56
- WILKINSON M. - KIRK J. -
Leg ulcers complicating rheumatoid arthritis.
Scot. Med. J. 1965, 10, 175-182

WINCHESTER R.J. -

Gamma globulins complexes in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Partial characterization and relationship to lowered complement levels.

Cli. Exp. Immunol. 1970, 6, 689-706

WINCHESTER R.J. - AGNELLO V. - KUNKEL H.G. -

The joint fluid gammaglobulin complexes and their relationship to intra-articular complement.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 168 Art I (1 à 207) 195-204

WINCHESTER R.J. - SIEGAL F.P. - BENTWITHC Z.H. - KUNKEL H.C. -

Alteration in the proportion of T and B lymphocytes in rheumatoid arthritis joint fluids with low complement and increased complexes.

Arth. Rheum. 1973, 16, 138-142

ZIFF Morris -

Pathophysiology of rheumatoid arthritis.

Federation Proceeding, Feb. 1973, Vol.32, n°2, 131-133

ZVAIFLER N.J. -

Break down products of C_3 in human synovial fluids.

J. Clin. Invest. 1969, 47, 2469-2484

ZVAIFLER N.J. -

Rheumatoid factor and the fixation of complement.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 168, 146-160

ZVAIFLER N.J. -

Studies of hemolytic complement synovial in synovial fluids.

Univ. Michigan, Med. Cent. 1968, 234-237

- oOo -

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

